

EGYETEMI DOKTORI (PHD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**A HAGYOMÁNYOS ÉS BIOLÓGIAI DMARD TERÁPIÁK
OSTEOLÓGIAI HATÁSAI RHEUMATOID ARTHRITISBEN ÉS
ARTHRITIS PSORIATICABAN**

Dr. Szentpétery Ágnes

Témavezető: Prof. Szekanecz Zoltán



**DEBRECENI EGYETEM
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

Debrecen, 2018

A HAGYOMÁNYOS ÉS BIOLÓGIAI DMARD TERÁPIÁK OSTEOLÓGIAI HATÁSAI RHEUMATOID ARTHRITISBEN ÉS ARTHRITIS PSORIATICABAN

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a Klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Szentpétery Ágnes, általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskolája
Mozgásszervi betegségek programja keretében

Témavezető: Prof. Dr. Szekanez Zoltán, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Lakatos Péter, az MTA doktora
Dr. Surányi Péter, kandidátus

A doktori szigorlat helyszíne és időpontja:

DE ÁOK, Szemészeti Tanszék Könyvtára
2018. május 30. 10.30 óra

Az értekezés bírálói:

Dr. Griger Zoltán, PhD
Dr. Nagy György, az MTA doktora

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Lakatos Péter, az MTA doktora
Dr. Griger Zoltán, PhD
Dr. Nagy György, az MTA doktora
Dr. Surányi Péter, kandidátus

Az értekezés védésének helyszíne és időpontja:

DE ÁOK, Tudományos Konferencia Központ (Kenézy Villa)
2018. május 30. 14.00 óra

1 BEVEZETÉS

1.1 Gyulladás és csontvesztés

A rheumatoid arthritis (RA) és az arthritis psoriatica (PsA) krónikus, gyulladásos ízületi betegségek, amelyek csontdestrukcióval, progresszív károsodással és az ízületi funkciók csökkenésével jellemezhetők. A gyulladásos arthritisek a lokális, ízületek körüli csontdestrukció és/vagy patológiás csontújdonképződés mellett szisztémás osteoporosissal is társulnak. A synoviummal közvetlenül érintkező, kezdetben csak a kortikális csontfelszín érintő marginális eróziók kialakulásáért elsősorban a gyulladás felelős, amely az ízületek közelében, kortikális és trabekuláris csontvesztéssel járó, periartikuláris, más néven juxtaartikuláris osteoporosishoz vezet. Az PsA-ra jellegzetes enthesitises lokalizációkban a gyulladt synovium ugyancsak közvetlen hatást gyakorol a csontra. A gyulladás a csontok homeosztázisát szisztémás szinten is befolyásolja, ami osteoporosishoz, valamint a csonttörési kockázat növekedéséhez vezet axiálisan és a periférián egyaránt. A szoros klinikai kapcsolat a gyulladás és a csontvesztés között jól tükrözi az immunrendszer és a csontszövet közötti molekuláris és sejtes kölcsönhatásokat, amelyeket összefoglalóan osteoimmunológiának nevezünk. RA-ben a csontdestrukció patomechanizmusairól szóló legújabb tanulmányok arra világítottak rá, hogy a citrullinált fehérjék elleni antitestek (ACPA) által kiváltott csontvesztés már jóval a gyulladás jelentkezése előtt kialakulhat.

1.2 Csontreszorpció és a RANK/RANKL/osteoprotegerin rendszer

A csontvesztés a csont reszorpciójára specializálódott multinukleáris óriássejtek, a csontvelői monocyta-macrophag sejtvonalból származó osteoclastok, és a mesenchymalis eredetű csontképző osteoblastok működése közötti finom egyensúly felborulásának az eredménye. A gyulladt synoviumból származó pro-inflammatorikus cytokinek, mint a tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin (IL)-1, IL-6, IL-17 és az IL-23 egyrészt közvetlenül

szabályozzák az osteoclastok differenciálódását és aktiválódását, így a csontreszorpciót, másrészt közvetett úton, a receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) expressziójának növelésével a mesenchymalis sejtekben. Gyulladásos arthritisekben az osteoclastogenesis és a csontreszorpció kulcsfontosságú szereplői a RANK-RANKL rendszer. A RANKL hatását az osteoblastok és a csontvelői stromasejtek által termelt „csapdareceptor” az oszteoprotegerin (OPG) ellensúlyozza, gátolva a RANK-RANKL kölcsönhatást. Az OPG nemcsak a lokális eróziók kialakulását akadályozza meg, de humán TNF- α -transzgenikus egerekben a szisztémás csontvesztéssel szembeni protektív hatását is kimutatták. Ismert, hogy az alacsony OPG/RANKL arány összefüggést mutat az ízületi destrukció radiológiai progressziójával.

1.3 Csontképződés és a Wnt jelátviteli útvonal mediátorai

A gyulladásos arthritisek a gyulladásos léziók anatómiai elhelyezkedésében és a periartikuláris csontátépülésben jelentősen különböznek egymástól: a spektrum egyik végén a csaknem kizárólag eróziós RA áll, míg a másikon az axiális spondyloarthritis (SpA), melyben a patológiás csontképződés dominál. Ezzel szemben PsA-ban az eróziókkal és osteolysissel egyidejűleg figyelhető meg a csontújdonképződés; a csontos proliferációk az ízületek mentén, az íntapadási- és a csigolyák közötti szalagtapadási helyeken fordulnak elő. Jóllehet, a csontátépülésben megmutatkozó különbségek molekuláris háttere még nem teljesen tisztázott, ezek részben abból adódnak, hogy az egyes gyulladásos arthritisek csontújdonképző kapacitása és gyulladásra adott válasza eltér egymástól.

A wingless-related integration site fehérjék az osteoblastogenesis, így az új csont képződésének kulcsfontosságú promóterei. A (Wnt)/ β -catenin jelátviteli útvonal nemcsak fokozza a csontképződést, hanem az osteoblastok apoptózisának blokkolásával és az OPG expressziójának növelésével gátolja a csontreszorpciót. A Dickkopf-1 (DKK-1) és a sclerostin a Wnt jelátviteli útvonal természetes inhibitorai, melyek az osteoblastok differenciálódását és működését gátolják. A DKK-1 növeli a makrofág-kolónia stimuláló faktor és a RANKL

expresszióját, fokozza a RANKL-RANK kölcsönhatást és csökkenti az OPG expresszióját. Ezekon kívül a DKK-1 serkenti a az osteocyták sclerostin expresszióját és elősegíti a synoviális angiogenezist. Ismert, hogy a TNF- α a DKK-1 és a sclerostin termelődés indukálása révén csökkenti a csontképződést. Mindezek együttlvéve a csont katabolikus RANKL és az anabolikus Wnt útvonalak közötti kölcsönhatásokra utalnak, melyeket a TNF- α befolyásol.

1.4 A csontátépülés biomarkerei

A szilárd, mégis dinamikus csontszövet az élet folyamán állandóan formálódik és átalakul. Ez az átépülés (turnover) biztosítja a csont plaszticitását, nélkülözhetetlen a csont növekedéséhez, adaptációjához és a károsodások javításához. A csontátépülés alapja a „remodeling” amely összetett, szorosán szabályozott metabolikus folyamatok összesége, két ellentétes tevékenység- az osteoblastok új csontmátrix termelésének és a régi csont osteoclastok általi destrukciójának- eredménye. A csontképződés és bontás folyamatát az osteoblastok és osteoclastok által kibocsátott enzimek aktivitásának mérésével, ill. a véráramba kerülő és a vizeletbe kiválasztott csontmátrix komponensek meghatározásával lehet detektálni. A csont mátrix főleg I. típusú kollagénből áll, míg az ízületi porc fő alkotóeleme II. típusú kollagén. A szérum I. típusú prokollagén N- terminális propeptid (PINP) és a nem kollagén fehérjék, mint a csontspecifikus alkalikus foszfatáz (bone ALP) és az osteoblastok által termelt intakt osteocalcin (OC {1-49}) a csontképződés markerei közé tartoznak. Az I. típusú kollagén bomlási termékei, mint pl. a karboxi-terminális keresztkötésű telopeptid (CTX-I) a szérumban, és a vizeletben található aminoterminális keresztkötésű telopeptid (NTX-I), ill. a szabad dezoxipiridinolin (fDPD) a csontdbontás markerei. RA-ben a csont turnover markereket (BTM) számos alkalommal vizsgálták az ízületi destrukció megítélésével kapcsolatban, azonban PsA-ban kevés hasonló publikációt találunk. Eddig egyetlen olyan BTM-et sem ismerünk, amely önmagában alkalmas az ízületi destrukció mértékének kimutatására és a terápiára adott válasz előrejelzésére.

1.5 A TNF- α gátlók (TNFi) hatása a csont turnover markerekre

A TNFi-ról kimutatták, hogy növelik a csontformációs markerek, például az OC és a PINP szintjét, valamint csökkentik a csont reszorpcióját jelző CTX-I, NTX-I, fDPD és RANKL szinteket RA-ben és a SpA-ben. A TNFi emellett növelik az OPG/RANKL, OC/CTX and PINP/CTX arányokat. Más vizsgálatok azonban a TNFi hatását az OC, PINP és CTX szintekre nem igazolták. Újabb kutatások azt találták, hogy a TNF- α gátlása a DKK-1 szupresszióján keresztül a csontképződés növekedéséhez vezet RA-ben. Ezzel szemben, egy SpA-s betegcsoportban végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a TNFi paradox módon a DKK-1 termelés növekedését okozták, míg mások RA-ben TNFi-kal történő rövid kezelés után a sclerostin termelődés fokozódását figyelték meg. Csoportunk egy RA-s és SpA-s betegekből álló vegyes kohortnál azt találta, hogy a TNFi csökkentették a DKK-1, míg növelték a sclerostin szinteket.

Ezek a vizsgálatok azt sugallják, hogy a TNFi hatása a BTM-ekre meglehetősen heterogén, de általában véve a TNFi terápia a csontformáció mérsékelt növekedésével és a reszorpció csökkenésével jár együtt, ezáltal jótékony hatással van a lokális és szisztémás csontátépülésre.

1.6 A hagyományos DMARD terápia hatása a csont

A hagyományos betegségmódosító antireumatikus gyógyszerek (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD) közül a methotrexate (MTX), a sulphasalazin és a leflunomide esetében igazolták védő szerepüket az ízületi destrukcióval szemben, mind monoterápiaként mind kombinációs kezelés részeként alkalmazva. A hagyományos DMARD-ok specifikus hatásai a csont- és porckárosodásra még tisztázatlanok, valamint az is, hogy a fent említett védő szerepük csak másodlagos és inkább a gyulladáscsökkentő hatásuknak köszönhető. Ismert, hogy a MTX biológiai terápiákkal együtt alkalmazva szinergikus hatást fejt ki azok ízületi integritást védő szerepére. Monoterápiaként azonban a MTX szerkezet-megtartó hatása meglehetősen mérsékelt a TNFi-hoz képest, még akkor is, ha DMARD naív betegeknél

alkalmazzák. Mindazonáltal, synoviális fibroblaszt tenyészetekben a MTX csökkentette a RANKL expresszióját, amely az osteoclastokra kifejtett specifikus hatására utal.

1.7 A periartikuláris csontsűrűség meghatározása RA-ben és PsA-ban

Az eróziók kimutatása és az anatómiai károsodás kvantitatív mérése nemcsak azért fontos, mert jelenlétük az érintett ízület későbbi funkcionális károsodására utal, hanem a terápia hatásosságának megítélésében is nélkülözhetetlen. Gyulladásos arthritisekben azonban a periartikuláris csontvesztés gyakran hamarabb jelentkezik az eróziók kialakulásánál, ezért a betegség korai fázisában történő felismerése elengedhetetlen az irreverzibilis ízületi károsodások kialakulásának megelőzésében. A periartikuláris csontsűrűség (bone mineral density, BMD) mérésére számos képalkotó eljárást alkalmaznak. Az egyik ilyen módszer a dual-energy x-ray absorptiometry (DXA), amely a csontvesztés objektív megítélésére szolgál, a kézben valamivel pontosabban, mint centrálisan. Ismert az is, hogy a periartikuláris csontvesztés korábban jelentkezik és nagyobb arányú, mint a csípőnél vagy a gerincnél tapasztalt osteoporosis. RA-ben DXA segítségével már a betegség nagyon korai szakaszában is kimutatható csontvesztés a kézben, melynek mértéke aktív betegség esetén nagyobb.

Egy másik módszer, melyet a periartikuláris csontsűrűség számszerűsítésére használnak a digital X-ray radiogrammetry (DXR). Korábbi kutatások azt mutatták, hogy a DXR-ral mért BMD csökkenés a metacarpusokban korrelál a betegség aktivitásával, valamint korai RA-s betegeknél a diagnózist követő első évben a kéz csontsűrűség csökkenésének mértéke prediktív értékű a 20 éves radiológiai progresszióra.

A korai PsA-s betegek periartikuláris csontvesztéséről jóval kevesebb ismeret áll rendelkezésünkre. PsA-ban eddig egy olyan klinikai vizsgálat történt, melyben a kéz BMD mérésére DXR-t használtak, azonban még egyetlen vizsgálat sem hasonlította össze a kortikális csontsűrűség változását DXR-ral mérve RA-s és a PsA-s betegek között.

2 CÉLKITŰZÉSEK

Jelen tézis 3 vizsgálat eredményeit foglalja össze, melyekben a TNF- α gátlók és a hagyományos DMARD terápia hatásait vizsgáltuk a periartikuláris csontátépülésre RA-s és PsA-s betegeknél. Az **1. vizsgálatban** a TNF- α gátló kezelés rövid és hosszú távú hatását tanulmányoztuk a BTM-ekre a kéz és centrális BMD változásaival együtt RA-s és PsA-s betegeknél, hosszabb betegségfennállás esetén. A **2. vizsgálatban** ugyanezen betegcsoportnál a TNF- α gátló kezelésnek a csontátépülés mediátoraira kifejtett hatását elemeztük. A **3. vizsgálatban** korai RA-s és PsA-s betegeknél tanulmányoztuk a DMARD terápia hatását a kéz BMD változására DXR alkalmazásával, valamint vizsgáltuk a korai csontvesztés prognosztikai tényezőit.

Specifikus célkitűzéseink a következők voltak:

1. vizsgálat

A TNF- α gátló kezelés rövid és hosszú távú hatásának meghatározása a csont turnover markerekre és a csontsűrűségre RA-ben és PsA-ban

- A TNFi kezelést megelőzően a betegségaktivitás, a BTM-ek és a BMD közötti összefüggések vizsgálata.
- A TNFi-kezelés korai (1 hónap) és hosszú távú (1 és 3 év) hatásának elemzése a betegségaktivitási mutatókra, a BTM-ek szérumszintjére; valamint a kéz, gerinc és csípő BMD-re RA-s és PsA-s betegeknél.

2. vizsgálat

A TNF- α gátló kezelés hatásának vizsgálata a csontátépülés mediátoraira RA-ben és PsA-ban

- A TNFi-kezelés korai (1 hónap) és hosszú távú (1 év) hatásának meghatározása a szérum OPG, RANKL, DKK-1 és sclerostin szintekre.
- A csontátépülés keringő mediátorai, valamint a betegségaktivitás és kéz BMD összefüggéseinek vizsgálata TNF- α gátló kezelés előtt és azt követően RA-s és PsA-s betegeknél.

3. vizsgálat

A kéz DXR-BMD változásának összehasonlítása korai RA-s és PsA-s betegek között DMARD terápia bevezetését követően

- A kéz BMD DXR-ral mért változásának és a radiológiai progresszióknak az összehasonlítása korai (betegségfennállás <12 hónap), terápia-naiv RA-s és PsA-s betegek között 3 és 12 hónappal a DMARD terápia bevezetését követően.
- A demográfiai és a klinikai jellemzők összehasonlítása azon betegek között, akiknél DXR-ral normál, ill. csökkent csontsűrűséget mértünk.
- A korai csontvesztés prognosztikai tényezőinek meghatározása a betegség jelentkezésekor RA-ben és PsA-ban.

3 BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1

1. vizsgálat

3.1.1 Betegek

A betegeket a dublini St. Vincent's University Hospital (SVUH) biológiai terápiás szakrendeléséről vontuk be a vizsgálatba TNFi kezelés indítása előtt. A beválasztás kritériumai a RA vagy PsA diagnózisa volt az American College of Rheumatology (ACR) ill. a CIASsification criteria for Psoriatic ARthritis (CASPAR) kritériumok szerint, és 18-80 év közötti életkor. Az betegeknek folyamatos, aktív ízületi gyulladása volt, és nem reagáltak megfelelő módon hagyományos DMARD terápiákra, melyek közül legalább egy MTX volt (max. 25 mg/hét). A kizárási kritériumok közé tartozott a biológiai terápiával végzett korábbi kezelés (legalább 3 hónappal a vizsgálatba való belépés előtt), a vizsgálati időszak alatt a biológiai kezelés megszakítása, antireszorptív gyógyszerekkel történő kezelés, teriparatide vagy stroncium ranelát terápiák alkalmazása min. 6 hónappal a vizsgálat előtt ill. alatt, a csontanyagcsere betegségei és a terhesség. Stabil dózisú kalcium és D-vitamin; valamint prednisonon szedése napi 10 mg-nál kisebb dózisban megengedett volt.

A klinikai vizsgálatokat a betegek tbc szűrését követően végeztük el, melyeket 3 (n = 57), 12 (n = 47) és 36 hónapos (n = 51) kezelés után megismételtünk.

A klinikai vizitek során a következő paramétereket dokumentáltuk: érzékeny (TJC) és duzzadt ízületek száma (SJC), a betegek globális egészségi állapotát értékelő Vizuális Analóg Skála (GVAS), C-reaktív protein (CRP), vörösvérsejt-süllyedés (ESR), health assessment questionnaire (HAQ), reggeli ízületi merevség (EMS) időtartama, fájdalom és a fáradtság VAS. A 4 változós, 28 ízületet és a CRP-t magában foglaló betegség aktivitási score-t (DAS28-CRP) és az EULAR terápiás válasz kritériumait alkalmaztuk. A betegek megfelelő szóbeli és írásos

tájékoztatást követően, írásos beleegyező nyilatkozat formájában hozzájárulásukat adták a vizsgálatban való részvételhez a Helsinki Deklarációnak megfelelően. A vizsgálatot a St. Vincent's Healthcare Group Ethics and Medical Research Committee hagyta jóvá.

3.1.2 Biokémiai mérések

A szérum és vizelet minták gyűjtése a kiindulási napon, majd 1, 12 és 36 hónapos TNFi terápia után történt a SVUH laboratóriumi protokollja szerint: a 12 órás éjszakai éhezést követő vérmintát alvadási aktivátort tartalmazó szérumsövekbe gyűjtöttük, ill. a másodjára ürített reggeli vizeletből származó mintákat dolgoztuk fel.

A szérumból 25-hidroxi-D-vitamin (25OHD), parathyreoid hormon (PTH), bone ALP, PINP, OC {1-49} és CTX-I szinteket; a vizeletből az NTX-I és fDPD mennyiségét mértük le. Az NTX-I és fDPD eredményeket a vizelet kreatinin koncentrációjának arányával fejeztük ki, amit kinetikus Jaffe módszerrel határoztunk meg.

3.1.3 A BMD meghatározása

A BMD mérések Hologic Discovery A Densitometer-el, 12.6-os szoftver verzió alkalmazásával (Waltham, MA) történtek. A vizsgálatokat a kiindulási napon, majd a TNFi terápia indítását követő 12. és 36. hónapban végeztük a lumbális csigolyákon, a bal femurnyakon és mindkét kézen. A T- és Z-score-ok meghatározása a csípőnél a NHANES III adatbázis felhasználásával, a gerinc esetében a gyártó adatbázisa alapján történt. A kezek periartikuláris BMD értékét 7 szubrégió (ROI) vizsgálatával állapítottuk meg, mely magában foglalta a kéztőcsontokat, valamint a második, harmadik és negyedik MCP és PIP ízületek periartikuláris régióit (10 mm hosszúságú csontot az ízületi rés felénél húzódó vonaltól proximálisan és distálisan). Meghatároztuk a két kézben lévő, összesen 14 régió BMD értékének az átlagát (kéz BMD), valamint az átlag BMD-t a két periartikuláris (MCP és PIP) régióban.

3.1.4 Statisztikai analízis

Kiinduláskor a folyamatos változók közötti különbségeket független t-próbával, vagy Mann-Whitney-teszttel, a kategórikus változók közötti különbségeket chi-squared-teszttel vizsgáltuk. A változók közötti összefüggéseket Pearson vagy Spearman korrelációkkal teszteltük. A kéz BMD kapcsolatát a klinikai paraméterekkel egyváltozós logisztikus regressziós analízissel teszteltük, majd a $p < 0.25$ értékű változókat többváltozós logisztikai regressziós modellbe vezettük be. A TNFi terápiára adott válasz meghatározása ismétléses varianciaanalízissel (repeated measures analysis of variance, ANOVA) történt ("within-subject" faktorok: 0, 3, 12, 36 hónapos időpontok a klinikai és gyulladáshoz kapcsolódó változók esetén; 0, 1, 12, 36 hónapos időpontok a BTM-nél; 0, 12, 36 hónapos időpontok a BMD esetében; "between-subject" faktorok: RA/PsA diagnózis és TNFi kezelés).

A $p < 0.05$ értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. A statisztikai elemzést SPSS Windows, Version 18 (Chicago, IL) alkalmazásával végeztük.

3.2

2. vizsgálat

3.2.1 Betegek

Ebbe a vizsgálatba ugyanazok a betegek kerültek bevonásra, akik a 3.1.1 bekezdésben már ismertetésre kerültek.

3.2.2 A csont remodeling mediátorok mérése

A szérumból a gyűjtése a kiindulási napon, majd a TNFi terápia indítását követő 1. és 12. hónapban történt a SVUH laboratóriumi protokollja szerint: a 12 órás éjszakai éhezést követő vérmintát alvadási aktivátort tartalmazó szérumból gyűjtöttük. A szérumból a teljes OPG, sRANKL, DKK-1 (Biomedica Gruppe, Wien, Ausztria) és sclerostin (USCN Life Science Inc, Wuhan, Kína) mérése ELISA technikával történt a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében.

3.2.3 A BMD meghatározása

A kéz BMD mérések a vizsgálat kezdetén és 12 hónappal a TNFi kezelést követően történtek a 3.1.3 bekezdésben ismertetett módon.

3.2.4 Statisztikai analízis

A vizsgálat kezdetén RA és PsA között Mann-Whitney U-teszttel hasonlítottuk össze a csont remodeling mediátorok szérumszintjeit és a kéz BMD mérési eredményeket, melyeket Wilcoxon-tesztetel hasonlítottuk össze az egyes betegcsoportokon belül a TNFi terápia alkalmazása után 1 és 12 hónappal. A TNFi terápiára adott válasz meghatározása ismétléses varianciaanalízissel (repeated measures analysis of variance, ANOVA) történt ("within-subject" faktorok: 0, 1, 12 hónapos időpontok, "between-subject" faktorok: RA/PsA diagnózis és TNFi kezelés). A klinikai paraméterek, valamint a csont remodeling mediátorai és a BMD-mérések közötti összefüggéseket Spearman-féle korrelációval elemeztük. Miután a kéz BMD folytonos változó, többváltozós lineáris regressziós analízist használtunk, a korrelációs vizsgálattal a kéz BMD-vel szignifikáns asszociációt mutató független változók bevonásával. A $p < 0.05$ értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

A statisztikai elemzést SPSS Windows, Version 20 (Armonk, NY) alkalmazásával végeztük.

3.3

3. vizsgálat

3.3.1 Betegek és beválasztási kritériumok

A vizsgálatba 64 egymást követő (32 RA; 32 PsA), korai (betegségfennállás <12 hónap), aktív, terápia-naiv, 18-80 év közötti beteget vontuk be a SVUH reumatológiai szakrendeléseiről. A diagnózis felállítása a 2010 ACR/EULAR (RA), ill. a CASPAR (PsA)

kritériumok szerint történt. A kizárási kritériumok közé tartozott a hagyományos vagy biológiai DMARD terápia korábbi alkalmazása, antireszorptív gyógyszerekkel történő kezelés, teriparatide vagy stroncium ranelát terápiák alkalmazása min. 6 hónappal a vizsgálat előtt ill. alatt, a csontanyagcsere betegségei és a terhesség. Stabil dózisú kalcium és D-vitamin; valamint prednisolon szedése napi 10 mg-nál kisebb dózisban megengedett volt. A betegek megfelelő szóbeli és írásos tájékoztatást követően, írásos beleegyező nyilatkozat formájában hozzájárulásukat adták a vizsgálatban való részvételhez a Helsink Deklarációnak megfelelően. A vizsgálatot St. Vincent's Healthcare Group Ethics and Medical Research Committee hagyta jóvá.

3.3.2 Demográfiai és klinikai változók

A klinikai vizsgálatokat kiinduláskor (n=64), majd 3 (n=60) és 12 hónapnál (n=58) végeztük el. Rögzítettük az életkorra, nemre, menopauzális állapotra, dohányzásra, hormonpótló terápia vagy orális fogamzásgátló jelenlegi vagy korábbi alkalmazására, corticosteroidok (CS) szedésére és az alkoholfogyasztásra (unit/hét, Írorszában 1 unit=10 g) vonatkozó demográfiai adatokat. A testtömeg-index (BMI) alapján a betegeket két csoportba soroltuk: normális testsúly (<25 kg/cm²) és túlsúlyos (>25 kg/cm²) kategóriákba. A klinikai vizsgálatok során a következő paramétereket dokumentáltuk: TJC, SJC, dactylitis jelenléte, Psoriasis Area Severity Index (PASI) és DAS28-CRP. Az EMS, GVAS, fájdalom VAS, fáradtság VAS és HAQ adatokat a betegek által kitöltött önértékelő kérdőívekből nyertük. A laborvizsgálatok során a ciklikus citrullinált peptid antitestek (aCCP), rheumatoid factor (RF), ESR és CRP meghatározása történt.

3.3.3 A radiológiai progresszió megítélése

A betegekről a vizsgálat kezdetén, 3 és 12 hónapnál kéz és láb posterior-anterior röntgenfelvételek készültek. A felvételeket értékelő radiológus számára a vizsgálat célja és a

betegek klinikai adatai ismeretlenek voltak. A radiológiai progresszió megítélése a PsA-ra módosított Sharp-van der Heijde Modified Scoring Method szerint történt. A teljes pontszámot (mSHS) az eróziókat (ES) és ízületi résszűkületet (JSN) értékelő pontszámok összegéből kalkuláltuk. Az PsA-s betegek esetében a csontújdonképződés mértékét is vizsgáltuk; a csontos proliferáció (PS) számszerűsítése a Psoriatic Arthritis Ratingen Score szerint történt.

3.3.4 DXR-BMD mérése a kézben

A kéz BMD mérése 0, 3 és 12 hónapnál DXR technika alkalmazásával történt a gyártó (Sectra, Svédország) által beállított expozíciós paramétereknek megfelelően, ugyanazon digitalizált röntgenfelvételeken, melyeken a radiológiai progressziót is elemeztük. A kéz BMD meghatározása a 2., 3. és 4. metacarpusok centrumában, a kortikális csontsűrűség mérésével történt a gyártó által kifejlesztett szoftver használatával. Mivel a domináns és nem domináns kéz BMD-je jelentősen eltérhet, a két kézen mért BMD értékek átlagát vettük (DXR-BMD, mg/cm^2). RA és PsA között összehasonlítottuk a DXR-BMD változását ($\text{mg}/\text{cm}^2/\text{hó}$) a 3 időpont között. A betegeket a DXR-BMD változása ($\Delta\text{DXR-BMD}$) alapján 3 alcsoportba soroltuk a gyártó által korábban megállapított határértékek szerint: normál kéz BMD (DXR-BMD csökkenés $<0.25 \text{ mg}/\text{cm}^2/\text{hó}$), mérsékelt csontvesztés (DXR-BMD csökkenés $\geq 0.25 \text{ mg}/\text{cm}^2/\text{hó}$) és súlyos csontvesztés (DXR-BMD csökkenés $>2.5 \text{ mg}/\text{cm}^2/\text{hó}$).

3.3.5 Statisztikai analízis

A demográfiai és klinikai paraméterek összehasonlítása a vizsgálat kezdetén RA-s és PsA-s betegek között, valamint a radiológiai progresszió és $\Delta\text{DXR-BMD}$ összehasonlítása szeropozitív RA, RA, ill. PsA között Mann-Whitney U-teszttel történt. A folyamatos változókat független t-próbával, vagy Mann-Whitney-teszttel, a kategórikus változókat chi-squared-teszttel hasonlítottuk össze a normal DXR-BMD kategóriába eső betegek és azon betegk között, akiknél DXR-BMD csökkenést igazoltunk. A korai csontvesztés és a demográfiai, ill. a klinikai

paraméterek közötti kapcsolatot logisztikus regressziós analízissel vizsgáltuk. A $p < 0.05$ értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

A statisztikai elemzést SPSS Windows, Version 20 (Armonk, NY) alkalmazásával végeztük.

4 EREDMÉNYEK

4.1

1. vizsgálat

4.1.1 Kiindulási eredmények

A vizsgálatba 62 beteg (35 RA; 27 PsA) került bevonásra. Az RA-s betegek idősebbek voltak ($p=0.022$). Az ESR ($p=0.049$) és CRP ($p=0.003$) RA-ben magasabb volt, mint PsA-ban. A DAS28-CRP értékek mindkét csoportban magas betegségaktivitást mutattak. A PsA-s betegek a következő klinikai alcsoportba tartoztak: aszimmetrikus oligoarthritis ($n=15$), szimmetrikus polyarthritis ($n=11$) és döntően spondylitis ($n=1$).

A BTM-ek nem korreláltak egyik betegségaktivitási score-al sem. A PINP korrelált az ESR-ral ($r=0.257$, $p<0.049$) és a CRP-vel ($r=0.284$, $p<0.030$). A vizelet fDPD korrelált az ESR-ral ($r=0.493$, $p<0.001$) és a CRP-vel ($r=0.621$, $p<0.001$).

A WHO kritériumok szerint, a BMD eredmények és T-score-ok alapján, osteopenia a L-gerincben 22%, a csípőben 10%-ban fordult elő, osteoporosis a L-gerincben 12%, a csípőben 2%-ban volt jelen a kiinduláskor.

A csípő, ill. a L-gerinc BMD és a betegségaktivitási indexek, valamint a BTM-ek között nem volt korreláció. Ezzel szemben, szignifikáns, inverz korrelációt találtunk a kéz BMD és az ESR ($r=-0.217$; $p=0.036$), HAQ ($r=-0.295$; $p=0.023$), bone ALP ($r=-0.340$; $p=0.007$), PINP ($r=-0.334$, $p=0.009$), CTX-I ($r=-0.332$; $p=0.008$), NTX-I ($r=-0.355$; $p=0.008$) és fDPD ($r=-0.351$, $p=0.005$) között. A kéz BMD a korral ($r=-0.337$, $p=0.007$) és a testsúllyal ($r=0.470$, $p<0.001$) asszociált. A fentiek miatt a további elemzéseket a kéz BMD-re fókuszálva végeztük el.

A kéz BMD kapcsolatát a klinikai paraméterekkel egyváltozós logisztikus regressziós analízissel teszteltük. A kéz BMD-vel a diagnózis, a nem, testsúly, bone ALP, PINP, CTX-I és az NTX-I mutatott összefüggést. A diagnózissal való korrigálás után vizsgáltuk az OR-kat a

BTM és kéz BMD összefüggésére; szignifikáns asszociációkat a bone ALP, PINP, CTX-I és NTX-I esetén találtunk. Többváltozós logisztikai regressziós analízis 3 asszociációt talált az alacsony kéz BMD-vel: RA jelenléte, alacsonyabb testsúly és magasabb szérumbone ALP.

4.1.2 A TNFi hatása a klinikai változókra

A betegek közül 32 etanercept-et, 28 adalimumab-ot és 2 beteg infliximab kezelést kapott. A betegek 66%-a kombinációs terápiában (TNF- α gátló és egy hagyományos DMARD terápia) részesült a kiindulástól kezdve az alábbi DMARD terápiákkal: MTX (n=37), leflunomide (n=2), hydroxychloroquine (n=1) és sulfasalazine (n=1). Nyolc (22.8%) RA-s és 4 (14.8%) PsA-s beteg kapott alacsony dózisú prednizolont különböző időpontokban, de ennek hatását a BTM-ekre az alacsony mintaszám miatt nem tudtuk értékelni. Összesen 26 (66.6%) nő volt postmenopauzában, 19 (79.2%) RA-s és 7 (46.6%) PsA-s.

Ötvenegy beteg fejezte be a vizsgálatot. A klinikai választ mérő változók mindegyike jelentősen csökkent; a diagnózis csak az ESR-ra gyakorolt hatást (p=0.021): az ESR PsA-ban alacsonyabb volt, mint RA-ben.

4.1.3 A TNFi hatása a csont turnover markerekre

A BTM-ek közül a TNFi szignifikáns hatást gyakorolt a bone ALP-ra (p<0.001) és valamivel mérsékeltebb hatást a PINP (p=0.040) és OC{1-49} (p=0.039) esetén; a diagnózis csak a bone ALP-ra gyakorolt hatást (p=0.015), amely PsA-ban mindvégig magasabb volt, mint RA-ben; interakció csak diagnózis és a CTX-I között volt: CTX-I szintje RA-ben csökkent, míg PsA-ban nőtt (p=0.037).

A fDPD változása korrelált az ESR (r=0.721, p<0.001) és CRP (r=0.748, p<0.001) változásával; de hasonló korrelációkat a többi BTM-e nem találtunk. Bevezettünk egy indexet, amely egy formációs és egy reszorpciós marker arányát jelölte ($\mu\text{g}/\mu\text{g}$). Annak érdekében, hogy a legjobb kombinációt kapjuk, megnéztük a korrelációkat a BTM-ek változása között, a legjobb korrelációt a PINP és CTX-I között találtuk (r=0.383; p=0.006). Ez az index nem

változott szignifikánsan TNFi kezelés hatására, de határozott trendet mutatott a pozitív remodeling egyensúly irányába.

4.1.4 A kéz, gerinc és csípő BMD változása TNFi hatására

A kéz BMD folyamatos, de nem szignifikáns növekedést mutatott mindkét betegcsoportban a 3 éves kezelés alatt; PsA-ban nagyobb volt, mint RA-ben kiinduláskor ($p=0.025$) és 3 hónapnál ($p=0.069$), ill. a vizsgálat egésze alatt. A BMD értékekre nézve "within-subjects effect" a PIP BMD esetén érvényesült, amely nőtt ($p=0.002$), ill. az MCP BMD esetén, ami viszont csökkent ($p=0.016$). A BMD változására a diagnózisnak nem volt hatása; az MCP BMD az első év végére csökkent RA-ben ($p=0.073$), PsA-ban pedig folyamatosan csökkent ($p=0.086$) 0-3 év között.

Az axiális BMD-t tekintve, a "within-subjects effect" a csípő BMD esetén érvényesült, amely csökkent ($p=0.014$). A vizsgálat során a csípő BMD csökkenését tapasztaltuk mindkét betegcsoportban, a 3. évnél RA-ben a kiinduláshoz képest ($p=0.044$) és 1 évhez képest is ($p=0.045$) szignifikánsan alacsonyabb volt. RA-ben a gerinc BMD is csökkent és mind 1 ($p=0.044$), mind 3 évnél ($p=0.032$) alacsonyabb volt a kiinduláshoz képest, PsA-ban viszont stabil maradt. A csípő és gerinc BMD PsA-ban mindvégig magasabb volt, mint RA-ben, jóllehet a különbség nem volt szignifikáns.

4.2

2. vizsgálat

4.2.1 A betegek kiindulási paraméterei

A csoport, ill. az RA-s és PsA-s betegek demográfiai és betegségsspecifikus jellemzői a 4.1.1 bekezdésben kerültek ismertetésre. A TNFi terápia indítása előtt a csontátépülés mediátorainak a szintje szignifikáns különbséget nem mutatott a két betegcsoportban.

4.2.2 A TNFi hatása a csontátépülés mediátoraira

Az egész csoportot tekintve nem volt szignifikáns különbség a csontátépülés mediátorainak szérumszintjei között a vizsgálat során, az OPG/RANKL arányok is hasonlóak voltak. Ismétléses varianciaanalízissel azt találtuk, hogy a TNFi terápiának szignifikáns, diagnózis-függő hatása volt az OPG szintek 1-12 hónap közötti változására ($p=0.04$), ill. hogy az OPG szintje RA-ben nagyobb volt, mint PsA-ban.

Az OPG szintje RA-ben 1 évnél magasabb volt az 1 hónapnál mérthez képest ($p=0.03$), PsA-ban viszont nem találtunk szignifikáns különbségeket az OPG szintek között. A RANKL, DKK-1 és sclerostin szérumszintjei között nem volt a szignifikáns különbség sem RA-ben, sem PsA-ban. Összehasonlítva a két betegcsoportot, az OPG szintek RA-ben végig magasabbak voltak, különösen 1 évnél ($p=0.01$). Bár szignifikáns különbséget nem találtunk a RANKL, DKK-1 és sclerostin szintek között, a DKK-1 szintje PsA-ban 1 évnél alacsonyabb volt RA-hoz képest ($p=0.089$). Az OPG/RANKL arány és változásai RA-ben és PsA-ban hasonlóan bizonyultak.

4.2.3 Korrelációk a csontátépülés mediátorai és a betegségaktivitás között

Az OPG szintje korrelált az ESR-al és a CRP-vel TNFi terápia adása előtt és után is, a DKK-1 szintje 1 évnél összefüggést mutatott a SJC-val és DAS28-CRP-vel. Az OPG/RANKL arány TNFi terápia adása után 1 évvel korrelált a CRP-vel és a DAS28-CRP-vel. A RANKL szintje és a betegségaktivitási markerek között nem találtunk összefüggést. A sclerostin szintje inverz asszociációt mutatott a DKK-1 szintjével 1 évnél ($r=-0.453$ $p=0.001$).

PsA-ban az OPG szintje korrelált az ESR-ral ($r=0.42$, $p=0.04$) és a CRP-vel ($r=0.46$, $p=0.02$) kiinduláskor, RA-ben az OPG szintje az ESR-ral ($r=0.43$, $p=0.04$) és a CRP-vel ($r=0.46$, $p=0.03$) mutatott összefüggést 1 évnél. PsA-ban a sclerostin szintje inverz asszociációt mutatott a DKK-1 szintjével 1 évvel a terápia indítását követően ($r=-0.605$ $p=0.04$).

4.2.4 A csontátépülés mediátorai és a kéz BMD közötti összefüggések

RA-ban a kéz BMD az OPG szintjével inverz korrelációt mutatott 1 és 12 hónapnál; és korrelált az ESR-ral TNFi terápia adása előtt és után is. PsA-ban a kéz BMD-ben bekövekezett javulás a vizsgálat folyamán korrelációt mutatott a DKK-1 szint csökkenésével 1-12 hónap között ($r=0.64$ $p=0.046$). Többváltozós lineáris regressziós analízissel, melyben független változók a korrelációs vizsgálattal a kéz BMD-vel szignifikáns asszociációt mutató ESR, OPG és DKK-1 voltak, azt találtuk, hogy a kiinduláskor mért alacsonyabb OPG szint független prediktora a kéz BMD növekedésének az egész csoportban ($B=-0.44$, $p=0.008$) és RA-ben ($B=-0.4$, $p=0.037$). Magasabb DKK-1 szint a TNFi terápia előtt alacsonyabb kéz BMD-vel függött össze 1 évnél RA-ben ($B=-0.4$, $p=0.047$).

Ismert, hogy a remodeling aktivitását tükröző OPG/RANKL összefüggést mutat a radiológiai károsodás mértékével gyulladásos arthritisekben. Összehasonlítottuk a gyulladásos aktivitást jelző változókat és a BMD értékeket 0 és 12 hónapnál azon betegek között, akiknek magas ($n=11$), ill. alacsony ($n=29$) volt az OPG/RANKL arányuk, határértéknek az átlag OPG/RANKL hányadost vettük. Kiinduláskor a magas OPG/RANKL csoportba tartozó betegek idősebbek voltak hosszabb betegségfennállással, de a nem, diagnózis, gyulladásos markerek és BMD mérések tekintetében a két csoport szignifikánsan nem különbözött egymástól.

4.3

3. vizsgálat

4.3.1 A korai RA-s és PsA-s betegek demográfiai és klinikai sajátosságai

Hatvankét beteget (32 RA; 32 PsA) vontunk be a vizsgálatba, a betegek átlagéletkora 44 év volt, a PsA-s betegek fiatalabbak voltak. A PsA-s betegek a következő klinikai alcsoportba tartoztak: aszimmetrikus oligoarthritis ($n=15$), szimmetrikus polyarthritis ($n=17$); 2 betegnek volt axiális érintettsége. Mindkét csoportban 21 jelenlegi vagy volt

dohányos szerepelt, a heti alkoholfogyasztás a PsA csoportban bizonyult magasabbnak ($p=0.05$).

Az RA-s betegek közül 26 volt anti-CCP és 25 RF pozitív. A kiindulási DAS28-CRP értékek mindkét betegcsoportban magas gyulladási aktivitást tükröztek. Az ESR, CRP, TJC, SJC és DAS28-CRP RA-ben magasabb volt, mint PsA-ban ($p=0.0009$; 0.006 ; <0.0001 ; 0.0001 ; ill. 0.0001). Az átlag BMI mindkét csoportban 28 kg/cm^2 volt. Akut dactylitise 10 PsA-s betegnek volt, a PsA-s betegek többségének enyhe vagy mérsékelt súlyos psoriasis volt (median PASI=3.35). A betegek által jelentett klinikai paraméterekben a két csoport között nem találtunk különbséget.

Hatvanegy betegnél (29 PsA; 32 RA) indult hagyományos DMARD terápia, többségük MTX-t kezdett el szedni (29 PsA; 30 RA). TNFi monoterápiát 3 beteg esetében indítottunk fertilitási szempontok miatt. Mindkét csoportból 4-4 beteg kezdett kombinációs terápiával. Tizenegy beteg kapott prednizolont (6 PsA; 5 RA) $<10 \text{ mg/nap}$ dózisban. A vizsgálat végén 55 beteg szedett DMARD-t (25 PsA; 30 RA), 2 beteg TNFi monoterápián maradt, 20 (10 PsA; 10 RA) beteg részesült kombinációs terápiában MTX-al, orális CS-t pedig senki sem szedett.

4.3.2 A DMARD terápia hatása a klinikai változókra

Hatvan beteg (28 PsA, 32 RA) vett részt a 3-hónapos viziten és 58 beteg (28 PsA; 30 RA) fejezte be a vizsgálatot. A betegség aktivitási mutatók mindkét csoportban szignifikánsan csökkentek. PsA-ban az ESR ($p=0.034$), CRP (0.021) és DAS28-CRP (0.005) 3 hónapnál alacsonyabb volt, mint RA-ben, a DAS28-CRP 12 hónapnál alacsonyabb is maradt ($p=0.025$). Az EULAR válaszkritériumok alapján a betegek 68%-a (19 PsA; 22 RA) válaszolt a terápiára 3 hónapnál, a kezelésre válaszolók aránya 12 hónapnál 81% (23 PsA; 24 RA) volt.

4.3.3 A DXR-BMD változása a kézben DMARD terápia hatására

Annak ellenére, hogy a betegek megfelelő DMARD terápiában részesültek, a kéz DXR-BMD mindkét betegségben csökkent a vizsgálat első 3 hónapja alatt. A DXR-BMD 3-12 hónap

között nőtt PsA-ban. Ezzel ellentétben a DXR-BMD RA-ben tovább csökkent és szignifikánsan alacsonyabb lett a kiindulási ($p=0.043$) és a 3 hónapos értékhez képest ($p=0.018$). A kéz DXR-BMD az egész vizsgálat alatt magasabb volt PsA-ban, mint RA-ben. Azoknak a betegeknek, akik kombinációs terápiával kezdtek, 3 ($p=0.015$) és 12 ($p=0.021$) hónapnál is magasabb volt a DXR-BMD-jük, mint a hagyományos DMARD monoterápiát szedőknek.

Szignifikáns csontvesztést a PsA csoportban nem észleltük. Ezzel szemben, a Δ DXR-BMD 0-3, 3-12 és 0-12 hónap között mérsékelten súlyos csontvesztésről tanúskodott RA-ben. Súlyos csontvesztés 1 évnél csak RA-ben volt jelen ($n=2$). A kéz DXR-BMD-ben tapasztalt változások 3-12 és 0-12 hónap között szignifikánsan különböztek RA és PsA között: RA-ban csontvesztést, míg PsA-ban a kortikális csontsűrűség növekedését tükrözték.

4.3.4 Radiológiai progresszió

A vizsgálat során a radiológiai progressziót tükröző pontszámok (ES, JSNS, mSHS és PS) egyikében sem találtunk szignifikáns változást sem RA-ban, sem PsA-ban. Eróziók a PsA-s betegek 22%-ban, még az RA-sok 41%-ban voltak jelen a kiinduláskor; ugyanez 12 hónapnál 25% és 40% volt. Az ES PsA-ban alacsonyabb volt RA-hoz képest. Az mSHS-ok átlagai 0, 3 és 12 hónapnál 1.1 ± 3.2 ; 1.3 ± 3.6 és 1.4 ± 3.7 voltak PsA-ban, ugyanez RA-ben 1.9 ± 4.3 ; 2 ± 4.3 and 1.4 ± 3.1 volt. A kiindulási mSHS nem korrelált a DXR-BMD-vel egyik időpontban sem, viszont szignifikáns inverz asszociációt mutatott a Δ DXR-BMD 3-12 hónap között mindkét betegségben (PsA $r=-0.45$, $p=0.024$; RA $r=-0.37$, $p=0.047$).

4.3.5 A normál kéz csontsűrűségű betegek összehasonlítása azokkal, akiknél DXR-BMD csökkenést találtunk

Összehasonlítottuk a normál kéz csontsűrűségű betegek kiindulási demográfiai és klinikai paramétereit azokkal, akiknél DXR-BMD csökkenést találtunk. Azok a betegek, akiknél 3 hónappal a DMARD terápia bevezetése után csontvesztést tapasztaltunk szignifikánsan több alkoholt fogyasztottak és nagyobb volt a BMI-ük. A kéz csontsűrűség csökkenése 12 hónapnál

a RA diagnózisával mutatott szoros összefüggést. A két csoport között nem volt szignifikáns különbség a nemek, a dohányzás, a kezelés előtt jelen lévő eróziók tekintetében, valamint az alkalmazott DMARD terápia szempontjából sem. A normál kéz csontsűrűségű betegekhez képest azok, akiknél 1 év DMARD terápia után csontvesztést tapasztaltunk idősebbek voltak, alacsonyabb PASI-el rendelkeztek és szignifikánsan magasabb volt az aCCP és RF értékük, ill. a TJC, SJC és a DAS28-CRP is.

4.3.6 A DXR-BMD csökkenés független prediktorainak meghatározása

Többváltozós logisztikus regressziós analízist végeztünk, hogy meghatározzuk a kéz csontsűrűség csökkenésének független prediktorait. Az egyváltozós regressziós analízissel a DXR-BMD csökkenésével 3 és 12 hónapnál összefüggést mutató változók kerültek a modellbe: BMI >25 kg/cm², RA/PsA, kor, alkohol, aCCP, RF és SJC28.

A vizsgálat azt mutatta, hogy a korai csontvesztéssel a magasabb BMI (OR=3.59, p=0.041) és fokozott alkoholfogyasztás (OR=1.13, p=0.035) asszociálódik. A kéz csontvesztésének független rizikófaktora 12 hónapnál a RA (OR=57.48, p=0.008), a fokozott alkoholfogyasztás (OR=1.27, p=0.012) és a kiindulási SJC28 (OR=1.5, p=0.036) voltak.

5 MEGBESZÉLÉS

A gyulladós arthritisek, így a RA és az PsA, a lokális, ízületek körüli csontdestrukció és/vagy patológiás csontújdonképződés mellett szisztémás osteoporosissal is társulnak. Annak ellenére, hogy a RA és az PsA patofiziológiájának vannak közös vonásai, a két betegség jelentősen különbözik egymástól többek között a gyulladós léziók anatómiai elhelyezkedésében és a periartikuláris csontátépülésben. Gyulladós arthritisekben a periartikuláris csontvesztés gyakran hamarabb jelentkezik az eróziók kialakulásánál, ezért fontos felismerni a betegség korai fázisában, az ízületek irreverzibilis károsodásának megelőzése érdekében. Az arthritisekhez kapcsolódó csontvesztésben a hagyományos kockázati tényezők mellett a gyulladásnak van elsődleges szerepe.

A csontdestrukció legfontosabb résztvevője a RANK-RANKL-OPG rendszer, a csontképződés legjelentősebb tényezői pedig a (Wnt)/ β -catenin tengely és ennek inhibitorai, a DKK-1 és sclerostin. RA-ben és PsA-ban a synovitist kísérő folyamatok kulcsszereplője a TNF- α , amely a RANKL, DKK-1 és sclerostin termelődés fokozásával segíti elő a csontreszorpciót.

A TNF- α gátlók és a hagyományos DMARD-ok hatásosan csökkentik a gyulladást, azonban védő szerepük az ízületi destrukcióval és a periartikuláris csontvesztéssel szemben még nem teljesen tisztázott. A gyulladás csökkentése és az ízületi struktúrák megőrzése mellett a TNF- α gátlók a csontátépülést és a csont biomarkerek, így a BTM-ek és a csont remodeling mediátorok termelődését is befolyásolják. Eddig egyetlen olyan biomarkert sem ismerünk, amely önmagában alkalmas az ízületi destrukció mértékének kimutatására és a terápiára adott válasz előrejelzésére.

Jelen tézis 3 vizsgálat eredményeit foglalja össze, melyekben a TNF- α gátlók és a hagyományos DMARD terápia hatásait vizsgáltuk a periartikuláris csontátépülésre RA-s és PsA-s betegeknél.

5.1 A TNF- α gátló kezelés rövid és hosszú távú hatásának meghatározása a csont turnover markerekre és a csontsűrűségre RA-ben és PsA-ban

Ebben a prospektív vizsgálatban a TNF- α gátlók csontra gyakorolt hatását hasonlítottuk össze RA-s és PsA-s betegek között. Kiinduláskor azt találtuk, hogy az alacsony periartikuláris csontsűrűség RA-el társult és negatívan korrelált a BTM-ekkel. Kimutattuk, hogy a BTM-ek elsősorban a periartikuláris csontsűrűséggel mutatnak összefüggést, nem a centrálissal. Mindezek arra utalnak, hogy az aktív ízületi gyulladás kedvezőtlenül befolyásolja a periartikuláris csont átépülését, mely csontvesztéshez, így a periartikuláris BMD csökkenéséhez vezet.

A terápia hatására a bone ALP szérumszintje folyamatos emelkedést mutatott és magasabb volt PsA-ban, a PINP és az OC {1-49} szintek kisebb mértékben nőttek; a csontreszorpciós markerek szintje viszont nem változott. Mindezek egyrészt arra utalnak, hogy a csontformációs markerek jobban tükrözik a TNF- α gátlók remodelingre gyakorolt hatását, mint a reszorpciós markerek; másrészt azt jelzik, hogy a TNFi terápia a csontképződés fokozódását eredményezi a csontreszorpció változása nélkül; így kedvező hatást fejt ki a csont remodeling egyensúlyára. A vizsgálatunk során az ESR és CRP csökkenésével a BTM-ek közül egyedül a fDPD változása korrelált, ami azt jelzi, hogy a fDPD leginkább gyulladásos markernek tekinthető. A bone ALP magasabb szintje PsA-ban RA-hoz képest csak részben tükrözi a PsA-ra jellemző fokozott csontképződést. A kölcsönhatás hiánya a diagnózis és a csontformációs markerek között, melyet ANOVA vizsgálattal igazoltunk, arra utal, hogy a TNFi pozitív hatása a csontképződésre független attól, hogy a beteg RA-es vagy PsA-s.

Tudomásunk szerint ez az első olyan vizsgálat, amely TNFi kezelést követően mindkét betegségben összehasonlítja a PIP és az MCP ízületek BMD értékeit DXA-t alkalmazva. Egy korábbi tanulmány szerint, PsA-val ellentétben, RA-ban a periartikuláris csontvesztés

szorosan összefügg az ízületi gyulladás mértékével. Mi azt találtuk, hogy a periartikularis BMD mindkét betegségben nőtt a PIP régióban, azonban csökkent az MCP ízületek körül.

Az axiális BMD tekintetében nem észleltünk szignifikáns különbséget RA és PsA között, TNFi kezelés után a csípő BMD csökkenését tapasztaltuk, míg a gerinc BMD stabil maradt. A PIP ízületek körül észlelt periartikuláris BMD növekedés ellentétben a centrális BMD változásával azt jelzi, hogy a TNF- α gátlók kedvező hatása a csontátépülésre elsősorban a gyulladás helyszínein érvényesül. Megfigyeléseinket tovább erősíti egy állatkísérletes vizsgálat, melyben humán TNF- α transzgenikus egerek TNFi kezelése jelentősen javította a helyi csontreszorpciót, azonban az általános csontvesztést nem gátolta.

Vizsgálatunk azt mutatja, hogy a TNF- α gátlók mindkét betegségben kedvező irányba fordítják a csontátépülés egyensúlyát hosszabb betegségfennállás esetén is.

5.2 A TNF- α gátló kezelés hatásának vizsgálata a csontátépülés mediátoraira RA-ben és PsA-ban

A RANKL/OPG expresszió arányát növelő faktorok közül, melyek a csontátépülés egyensúlyát a csontreszorpció javára billentik, a TNF- α -nak kiemelkedő szerepe van. A TNF- α közvetlenül stimulálja a stroma sejtek, endothel sejtek, T és B limfociták RANKL termelését, vagy közvetve növeli a RANKL expressziót a prosztaglandinok, IL-1 és az IL-17 termelődésének fokozása révén. A TNF- α Wnt antagonistá DKK-1 és a sclerostin expressziójának indukálásával gátolja az újcsontképződést. A TNFi kezelésnek a csontátépülés mediátoraira kifejtett hatása gyulladásos arthritisekben több tanulmány tárgyát képezi, azonban az eredmények nem mindig konzisztensek.

Ebben a vizsgálatban elsőként hasonlítottuk össze a TNF- α gátló kezelés hatását a RANK-RANKL-OPG rendszerre és a (Wnt)/ β -catenin tengely szérum mediátoraira RA-s és PsA-s betegeknél egy évvel a terápia alkalmazása után. Annak ellenére, hogy a TNF- α mind a

RANKL, mind pedig az anabolikus DKK-1 és sclerostin termelését stimulálja, a TNF- α gátló kezelés sem rövid, sem pedig hosszú távú hatását nem tudtuk igazolni ezen mediátorok szérumszintjére. Ezzel ellentétben, a TNFi terápia 1 és 12 hónap között hatással volt az OPG szintre, mely szignifikánsan nőtt RA-ben. Ez a megfigyelés tovább erősíti az 1. vizsgálatból levont következtetéseinket, melyek szerint a TNFi terápia a csontképződés fokozódását eredményezi a csontreszorpció megváltozása nélkül; ezért pozitív hatással van a periartikuláris remodelingre.

A két betegség összehasonlításakor a RANKL és a sclerostin szintek hasonlóak voltak RA-ben és PsA-ban a vizsgálat során, míg a DKK-1 és OPG szintek 1 év TNFi kezelés után alacsonyabbak voltak PsA-ban.

A csontátépülés mediátorai és a szisztémás gyulladásos markerek közötti összefüggésekre irányuló korábbi tanulmányok eredményei meglehetősen ellentmondásosak. Vizsgálatunk kiindulásakor a RANKL, a DKK-1 és a sclerostin szintek nem korreláltak a gyulladásos markerekkel. Az OPG szintek kezelés előtt és után is korreláltak az ESR-rel és a CRP-vel, a DKK-1 szintek 1 évnél mutattak összefüggést a SJC-al és a DAS28-CRP-vel.

Annak ellenére, hogy az OPG szintje független prediktív faktora a kéz BMD növekedésének, -tekintettel arra, hogy a TNFi csak az OPG szintre gyakorolt hatást RA-ben, és az OPG szintek erősen korreláltak a gyulladásos markerekkel, valamint, hogy az OPG szint és az ESR is magasabb volt RA-ben PsA-hoz képest-, azt feltételezzük, hogy az OPG inkább gyulladásos markernek tekinthető, mint a periartikuláris csontátépülés aktivitását jelző mediátornak.

Megfigyeléseink arra utalnak, hogy a TNF- α gátlás hatása a csont remodelingre valószínűleg részben független a gyulladásgátló hatásától. PsA-ban a DKK-1 szintjének egyidejű csökkenése a kéz csontsűrűség növekedésével alátámasztja azokat a korábbi feltételezéseket, melyek szerint a TNF- α gátlóval kezelt PsA-s betegeknél észlelt felgyorsult csontképződés az alacsonyabb DKK-1 szinteknek az eredménye. Vizsgálatunk azt mutatja, hogy a TNF- α gátló kezelés gyulladáscsökkentő hatása mellett helyreállítja az egyensúlyt a

csontátépülésben és összességében pozitívan befolyásolja a periartikuláris csontsűrűséget RA-ben és PsA-ban.

5.3 A kéz BMD változásának összehasonlítása DXR-ral korai RA-s és PsA-s betegek között DMARD terápia bevezetését követően

Ez az első olyan prospektív vizsgálat, amely korai RA-s és PsA-s betegek kéz BMD-jét hasonlítja össze 3 és 12 hónappal a DMARD terápia bevezetése után DXR technika segítségével.

A vizsgálat első 3 hónapjában mindkét betegcsoportban a kéz BMD csökkenését tapasztaltuk annak ellenére, hogy a betegek korán és megfelelő DMARD kezelésben részesültek. Ennek egyik lehetséges magyarázata az, hogy a betegek többségét MTX-al kezdtük kezelni, aminek a periartikuláris csontra csak kevés, ill. mérsékelt szerkezet-megtartó szerepet tulajdonítanak. Ezzel szemben azoknak a betegeknek, akik TNFi és hagyományos DMARD terápia kombinációjában részesültek, 3 és 12 hónapnál magasabb kéz DXR-BMD-je volt, mint a csak DMARD-ot szedőknek.

Annak ellenére, hogy a DMARD kezelés hatására a betegségaktivitási indexek mindkét betegségben csökkentek és hasonló volt a terápiára jól reagáló betegek száma, valamint a TNFi kezelésben részesülők aránya is, 1 év elteltével RA-ben a kéz BMD romlását, amíg PsA-ban javulását találtuk. Eredményeink, arra utalnak, hogy a kéz remodeling patomechanizmusa eltérő RA-ben és PsA-ban, mely PsA-ban fokozottabb kortikális csontformációt eredményez. Erre több korábbi tanulmány is utal, jöllehet hosszabb betegségfennállás esetén.

Korábbi kutatások azt igazolták, hogy a gyulladáshoz társuló periartikularis csontvesztés a betegségaktivitással, hosszabb betegségfennállással és a diagnózis idején jelenlévő ízületi károsodás mértékével függ össze. A kor, női nem, az immobilitás és az autoantitestek jelenléte szintén kockázati tényezőnek tekinthető. Annak

érdekében, hogy a DXR-ral mért periartikuláris csontvesztés prediktorait meghatározzuk, összehasonlítottuk a betegek kiindulási paramétereit azon betegek között, akik DXR-BMD-je a normál határon belül maradt azokkal, akik esetében DXR-BMD csökkenést találtunk. Logisztikus regressziós analízissel azt találtuk, hogy az emelkedett BMI és a súlyosabb alkoholfogyasztás kézcsontvesztéssel társult a vizsgálat első három hónapjában. Ez a korábbi megállapítás szemben áll azokkal a vizsgálatokkal, melyek a fokozott adipozitás védő szerepét találták RA-ben a radiológiai progresszióval szemben. Ugyanakkor, a normál testsúlyú betegeink a kéz BMD-je nem különbözött szignifikánsan az elhízottakétól. A csontvesztés független prediktorai 12 hónappal a kezelés megkezdése után a RA jelenléte, az alkoholfogyasztás és a betegség kezdetén észlelt duzzadt ízületek száma voltak.

Vizsgálatunk egyik legérdekesebb megfigyelése a nagyobb mennyiségű alkoholfogyasztás és a kéz csontsűrűségének csökkenése közötti szoros kapcsolat jelenléte. A krónikus alkoholfogyasztás a szekunder osteoporosis ismert rizikófaktora, a periartikuláris csontra kifejtett hatásáról azonban keveset tudunk. Patkányokban a krónikus etanolfogyasztás dóziszfüggő módon növeli a kortikális csontok károsodását. A csonttömeg és szilárdság csökkenése a túlzott alkoholfogyasztás következtében elsősorban a remodeling egyensúlyának megbomlásából származik, mely a csontképződés csökkenésével jár. Újabb kutatások szerint az alkohol az osteocyták apoptózisához, a Wnt útvonal szupressziójához és az oxidatív stressz stimulálásához vezet. Mivel az alkohol fogyasztása széles körben elterjedt, a periartikuláris csontra gyakorolt hatásának tisztázásához gyulladáisos arthritisekben további vizsgálatok szükségesek.

6 KONKLÚZIÓK

A gyulladásoos arthritisek a gyulladásoos léziók anatómiai elhelyezkedésében és a periartikuláris csontátépülésben jelentősen különböznek egymástól: RA-ben az erozív folyamatok dominálnak, még PsA-ban a csontdestrukcióval egyidejűleg csontújdonképződés is jelen van. A TNF- α gátlók a hagyományos DMARD terápiákkal együtt hatékonyan csökkentik a gyulladást, de szerkezet-megtartó hatásuk és védő szerepük a periartikuláris csontvesztéssel szemben még tisztázatlan.

Jelen tézis 3 vizsgálat eredményeit foglalja össze, melyekben a DMARD terápiák hatásait vizsgáltuk a periartikuláris csontátépülésre RA-ben és PsA-ban.

Következtetéseinket és új megállapításainkat az alábbiakban foglaltuk össze:

1. vizsgálat

1. A csontformációs markerek, különösen a bone ALP, jobban tükrözik a TNF- α gátlók remodelingre gyakorolt hatását, mint a reszorpciós markerek.
2. A 3 éves TNFi kezelés hatására a PIP régióban nőtt, míg a MCP régióban csökkent a periartikuláris BMD, ezzel szemben a centrális BMD-re a TNFi terápia nem volt hatással.
3. A BTM-ek szorosabb kapcsolatban állnak a kéz BMD-vel, mint a centrálissal és elsősorban a gyulladás helyszínein tükrözik a csontátépülés aktivitását.
4. A csont formációs markerek folyamatos növekedése TNFi terápia hatására mind RA-ben, mind PsA-ban azt mutatja, hogy a TNF- α gátlók mindkét betegségben kedvező irányba fordítják a csontátépülés egyensúlyát hosszabb betegségfennállás esetén is.

2. vizsgálat

1. A TNF- α gátlás elsősorban RA-ben hatott az OPG szintekre, de nem befolyásolta a RANKL, DKK-1 és sclerostin szinteket. Az OPG szintje független prediktív faktora a kéz BMD növekedésének 1 éves TNFi kezelés után, és inkább gyulladáshoz kapcsolódó markernek tekinthető, mintsem a periartikuláris csontátépülés aktivitását jelző mediátornak.
2. PsA-ban a DKK-1 szintjének egyidejű csökkenése a kéz csontsűrűség növekedésével alátámasztja azokat a korábbi feltételezéseket, melyek szerint a TNF- α gátlóval kezelt PsA-s betegeknél észlelt felgyorsult csontképződés az alacsonyabb DKK-1 szinteknek és ennek következtében a Wnt útvonal gátlás alól való felszabadulásának az eredménye.
3. Vizsgálataink arra utalnak, hogy a TNF- α gátlók hatása a csontátépülésre részben független a betegség aktivitására gyakorolt befolyásuktól. A TNFi kezelés gyulladáscsökkentő hatása mellett helyreállítja az egyensúlyt a csontátépülésben és összességében pozitívan befolyásolja a periartikuláris csontsűrűséget RA-ben és PsA-ban.

3. vizsgálat

1. Egy év DMARD kezelést követően RA-ben a kéz BMD romlását, amíg PsA-ban javulását találtunk annak ellenére, hogy a betegségaktivitási indexek mindkét betegségben csökkentek, ami arra utal, hogy a kéz remodeling patomechanizmusa RA-ben és PsA-ban eltér egymástól.
2. A diagnózis felállítását követő első évben a kézben jelentkező korai csontvesztés független prediktorai a RA jelenléte, az alkoholfogyasztás és a duzzadt ízületek száma a betegség kezdetén.

7 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni témavezetőmnek, Prof. Szekanecz Zoltánnak, hogy bevezetett a kutatómunkába, bátorított és inspirált. Hálás vagyok a folyamatos támogatásáért és nagylelkűségéért, melyekkel mindvégig segítette a tudományos munkám. Hálásan köszönöm Prof. Oliver FitzGeraldnek, hogy lehetőséget adott arra, hogy a kutatócsoportjában dolgozzak. Segítőkézségével és támogató figyelmével folyamatosan ösztönözte munkámat. Köszönettel tartozom Prof. Szűcs Gabriellának és Dr. Szántó Sándornak, akik a pályám kezdetétől fogva támogattak.

Hálás vagyok kollégáimnak, társszerzőimnek és barátaimnak a Debreceni Egyetemen és a St. Vincent's University Hospital-ben, hogy a kutatás során a segítségemre voltak. Külön köszönöm Prof. Malachi McKenna, Dr. Eric Heffernan, Barbara F. Murray, Jennifer J. Brady, Mark Kilbane, Harjit Pal Bhattoa és Hodosi Katalin értékes tanácsait. Köszönettel tartozom Phil Gallaghernek, Anne-Marie Bakernek, Susan van der Kampnak, Monika Binieckinek, Dr. Balogh Emesének és Dr. Musaab Elmamounnak támogatásukért és barátságukért.

Köszönet illeti a vizsgálatokban részt vevő betegeket.

Mindig hálás leszek a családomnak, szüleimnek és nővéremnek, amiért lehetővé tették tanulmányaimat és mindenben támogattak. Külön köszönöm férjem, Dr. Kutasy Balázs és kisfiunk, Dániel szeretetét és türelmét.



Nyilvántartási szám: DEENK/6/2018.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Szentpétery Ágnes
Neptun kód: QYBZF5
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Szentpétery, Á.**, Horváth, Á., Gulyás, K., Pethő, Z., Bhattoa, H. P., Szántó, S., Szűcs, G., FitzGerald, O., Schett, G., Szekanecz, Z.: Effects of targeted therapies on the bone in arthritides.
Autoimmun. Rev. 16 (3), 313-320, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.01.014>
IF: 8.961 (2016)
2. **Szentpétery, Á.**, Heffernan, E., Haroon, M., Kilbane, M., Gallagher, P., McKenna, M. J., FitzGerald, O.: Striking difference of periarticular bone density change in early psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis following anti-rheumatic treatment as measured by digital X-ray radiogrammetry.
Rheumatology. 55 (5), 891-896, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kev443>
IF: 4.818
3. **Szentpétery, Á.**, McKenna, M. J., Murray, B. F., Ng, C. T., Brady, J. J., Morrin, M., Radovits, B., Veale, D. J., FitzGerald, O.: Periarticular bone gain at proximal interphalangeal joints and changes in bone turnover markers in response to tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid and psoriatic arthritis.
J. Rheumatol. 40 (5), 653-662, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.120397>
IF: 3.173





További közlemények

4. **Szentpétery, Á.**, Heffernan, E., Gogarty, M., Mellerick, L., McCormack, J., Haroon, M., Elmamoun, M., Gallagher, P., Kelly, G., Fabre, A., Kirby, B., FitzGerald, O.: Abatacept reduces synovial regulatory T-cell expression in patients with psoriatic arthritis.
Arthritis Res. Ther. 19 (158), 1-11, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-017-1364-3>
IF: 4.121 (2016)
5. **Szentpétery, Á.**, Healy, G. M., Brady, D., Haroon, M., Gallagher, P., Redmond, C. E., Fleming, H., Duignan, J., Dodd, J. D., FitzGerald, O.: Higher Coronary Plaque Burden in Psoriatic Arthritis is Independent of Metabolic Syndrome and Associated with Underlying Disease Severity.
Arthritis Rheumatol. [Epub ahead of print], 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.40389>
6. McArdle, A., Qasim Butt, A., **Szentpétery, Á.**, Jager, W. d., Roock, S. d., FitzGerald, O., Pennington, S. R.: Developing clinically relevant biomarkers in inflammatory arthritis: a multiplatform approach for serum candidate protein discovery.
Prot. Clin. Appl. 10 (6), 691-698, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/prca.201500046>
IF: 3.814
7. **Szentpétery, Á.**, Johnson, M. A. N., Ritchlin, C. T.: GRAPPA Trainees Symposium 2013: a report from the GRAPPA 2013 Annual Meeting.
J. Rheumatol. 41 (6), 1200-1205, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.140170>
IF: 3.187
8. Benham, H., Norris, P., Goodall, J., Wechalekar, M. D., FitzGerald, O., **Szentpétery, Á.**, Smith, M., Thomas, R., Gaston, H.: Th17 and Th22 cells in psoriatic arthritis and psoriasis.
Arthritis Res. Ther. 15 (5), 1-11, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar4317>
IF: 4.117
9. **Szentpétery, Á.**, Vánca, A., Szabó, Z., Szekanecz, Z.: A RANK-RANKL-oszteoprotegerin rendszer patogenetikai és klinikai jelentősége rheumatoid arthritisben.
LAM KID. 1 (3), 15-20, 2011.
10. Szekanecz, Z., Besenyei, T., **Szentpétery, Á.**, Koch, A. E.: Angiogenesis and vasculogenesis in rheumatoid arthritis.
Curr. Opin. Rheumatol. 22 (3), 299-306, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e328337c95a>
IF: 4.497





11. **Szentpétery, Á.**, Balogh, E., Gulyás, K., Horváth, Á., Juhász, B., Szekanez, Z.: Az anti-RANK ligand antitest denosumab törésmegelőző hatása postmenopausalis osteoporosisban a FREEDOM vizsgálat alapján.
Immunol. Szle. 2 (4), 67-70, 2010.
12. Szekanez, Z., Pákozdi, A., **Szentpétery, Á.**, Besenyei, T., Koch, A. E.: Chemokines and angiogenesis in rheumatoid arthritis.
Front. Biosci. (Elite Ed). 1, 44-51, 2009.
13. Szekanez, Z., Kerekes, G., Dér, H., Sándor, Z., Szabó, Z., Végyvári, A., Simkovics, E., Soós, L., **Szentpétery, Á.**, Besenyei, T., Szűcs, G., Szántó, S., Tamási, L., Szegedi, G., Shoenfeld, Y., Soltész, P.: Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1108, 349-358, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1422.036>
IF: 1.731
14. Simkovics, E., Besenyei, T., Szabó, Z., **Szentpétery, Á.**, Szodoray, P., Szűcs, G., Szántó, S., Szekanez, Z.: Első hazai tapasztalat a rheumatoid arthritis rituximabkezelésével: egy polirezisztens beteg esete.
Magyar Immun. 6 (3), 42-47, 2007.
15. Szekanez, É., Sándor, Z., Antal-Szalmás, P., Soós, L., Lakos, G., Besenyei, T., **Szentpétery, Á.**, Simkovics, E., Szántó, J., Kiss, E., Koch, A. E., Szekanez, Z.: Increased production of the soluble tumor-associated antigens CA19-9, CA125, and CA15-3 in rheumatoid arthritis: potential adhesion molecules in synovial inflammation?
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1108, 359-371, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1422.037>
IF: 1.731
16. Szántó, S., Szűcs, G., Szamosi, S., Besenyei, T., **Szentpétery, Á.**, Szekanez, Z.: Rheumatoid arthritises betegek adalimumab kezelésével szerzett kezdeti tapasztalataink.
Magyar Reumatol. 48, 98-104, 2007.
17. **Szentpétery, Á.**, Balogh, Á., Varjú, T., Szekanez, Z.: A RANK-RANKL-oszteoprotegerin rendszer molekuláris háttere és klinikai jelentősége.
Magyar Immunol. 5 (2), 27-36, 2006.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 40,15

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre): 16,952

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetria ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2018.01.09.

