

**MTA DOKTORA PÁLYÁZAT
DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI**

IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI, KLINIKAI ÉS IMMUNOLÓGIAI KUTATÁSOK REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

GAÁL JÁNOS



Debreceni Egyetem Kenézy Gyula Egyetemi Kórház

2019

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	5
I. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	9
I.1. IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN	9
I.1.1. Gyulladás szcintigráfias vizsgálatok reumatológiai kórképekben.....	9
I.1.1.1. A progresszív szisztémás sclerosisos betegek szívizom-érintettségének myocardium Ga-67-citrát szcintigráfias vizsgálata	9
I.1.1.2. Reumatoid arthritises betegek leukocyta ízületi szcintigráfias vizsgálata.....	10
I.1.2. Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfias vizsgálatok reumatológiai kórképekben.....	13
I.2. A D3 VITAMIN ELLÁTOTTSÁG ÉS A D3 VITAMIN HATÁS VIZSGÁLATA OSTEOPOROSISBAN ÉS IMMUNMEDIÁLT REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN	14
I.2.1. A D3 vitamin ellátottság és a parathormon szint jelentősége osteoporosisban	14
I.2.2. A D3 vitamin ellátottság és hatás jelentősége immunmediált kórképekben	17
I.3. KOMORBIDITÁSOK ÉS A TNF GÁTLÓK CARDIÁLIS HATÁSAINAK VIZSGÁLATA PSORIASISBAN	19
I.3.1. Komorbiditások korai és késői kezdetű psoriasisban	19
I.3.2. A TNF gátlók kardiális hatásairól.....	22
I.4. A SZOROS KONTROLL ELVÉNEK ALKALMAZÁSA AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉBEN	23
II. CÉLKITŰZÉSEK	25
II.1. IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN	25
II.1.1. Gyulladás-szcintigráfias vizsgálatok reumatológiai kórképekben	25
II.1.1.1. A progresszív szisztémás sclerosisos betegek szívizom-érintettségének myocardium Ga-67-citrát szcintigráfias vizsgálata	25
II.1.1.2. Reumatoid arthritises betegek leukocyta ízületi szcintigráfias vizsgálata	25
II.1.2. Tc99m DTPA nyelőcső-szcintigráfias vizsgálatok reumatológiai kórképekben.....	25
II.2. A D3 VITAMIN ELLÁTOTTSÁG ÉS A D3 VITAMIN HATÁS VIZSGÁLATA OSTEOPOROSISBAN ÉS IMMUNMEDIÁLT REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN	25
II.2.1. A D3 vitamin ellátottság és hatás vizsgálata osteoporosisban	25
II.2.1.1. A biszfoszfonát rezisztencia áttörése alfacalcidol alkalmazásával	25
II.2.1.2. A szekunder hyperparathyreosis hatása a biszfoszfonát kezelés effektivitására	26
II.2.2. A D3 vitamin ellátottság és a D3 vitamin hatás vizsgálata immunmediált reumatológiai kórképekben	26
III.2.2.1. Az alfacalcidol klinikai és immunológiai hatásainak vizsgálata arthritis psoriaticában	26
II.2.2.2. D3 vitamin szintek és csontdenzitás, psoriasisban és arthritis psoriaticában szenvedő betegekben	26
II.3. KOMORBIDITÁSOK ÉS A TNF GÁTLÓK CARDIÁLIS HATÁSAINAK VIZSGÁLATA PSORIASISBAN	26
II.3.1. Komorbiditások korai és késői kezdetű psoriasisban	26
II.3.2. A TNF gátlók kardiális hatásainak vizsgálata psoriasisban.....	26
II.4. A SZOROS KONTROLL ELVÉNEK ALKALMAZÁSA AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉBEN	26
III. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK.....	27
III.1. IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN	27
III.1.1. Gyulladás szcintigráfias vizsgálatok reumatológiai kórképekben.....	27
III.1.1.1. A progresszív szisztémás sclerosisos betegek szívizom-érintettségének myocardium Ga-67-citrát szcintigráfias vizsgálata	27
III.1.2. Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfias vizsgálatok reumatológiai kórképekben.....	31
III.1.2.1. A nyelőcső motilitás zavarainak nyelőcső szcintigráfias vizsgálata kevert kötőszöveti betegségben (MCTD).	31

III.1.1.2. A Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfia diagnosztikai és prognosztikai szerepe nem differenciált kötőszöveti betegségben (UCTD)	32
III.2. A D3 VITAMIN ELLÁTOTSÁG ÉS A D3 VITAMIN HATÁS VIZSGÁLATA OSTEOPOROSISBAN ÉS IMMUNMEDIÁLT REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN	33
III.2.1. A D3 vitamin ellátottság és hatás vizsgálata osteoporosisban	33
III.2.1.1. A biszfoszfonát rezisztencia áttörése alfacalcidol alkalmazásával	33
III.2.1.2. A szekunder hyperparathyreosis hatása a biszfoszfonát kezelés effektivitására	34
III.2.2. A D3 vitamin ellátottság és a D3 vitamin hatás vizsgálata immunmediált reumatológiai kórképekben	35
III.2.2.1. Az alfacalcidol klinikai és immunológiai hatásainak vizsgálata arthritis psoriaticában	35
III.2.2.2. D3 vitamin szintek és csontdenzitás, psoriasisban és arthritis psoriaticában szenvedő betegekben	37
III.3. A KOMORBIDITÁSOK ÉS A TNF GÁTLÓK CARDIÁLIS HATÁSAINAK VIZSGÁLATA PSORIASISBAN	38
III.3.1. Komorbiditások korai és késői kezdetű psoriasisban	38
III.3.2. A TNF gátlók kardiális hatásainak vizsgálata psoriasisban	39
III.4. A SZOROS KONTROLL ELVÉNEK ALKALMAZÁSA AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉBEN	41
IV. EREDMÉNYEK	43
IV.1. IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN	43
IV.1.1. Gyulladás szcintigráfias vizsgálatok reumatológiai kórképekben	43
IV.1.1.1. A progresszív szisztémás sclerosisos betegek szívizom-érintettségének myocardium Ga-67-citrát szcintigráfias vizsgálata	43
IV.1.1.2. Reumatoid arthritises betegek leukocyta ízületi szcintigráfias vizsgálata	44
IV.1.1.2.1 A reumatoid arthritis betegség aktivitásának Tc99m HMPAO leukocyta ízületi szcintigráfias vizsgálata	44
IV.1.1.2.2. A Tc99m jelzett antigranulocyta szcintigráfia szerepe korai reumatoid arthritises betegekben	44
IV.1.2. Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfias vizsgálatok reumatológiai kórképekben	44
IV.1.2.1. A nyelőcső motilitás zavarainak nyelőcső szcintigráfias vizsgálata kevert kötőszöveti betegségben	44
V.1.2.1. A Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfia diagnosztikai és prognosztikai szerepe nem differenciált kötőszöveti betegségben (UCTD)	45
A nyelőcső szcintigráfia prediktív értéke CTD-be való átmenetre	45
IV.2. A D3 VITAMIN ELLÁTOTSÁG ÉS A D3 VITAMIN HATÁS VIZSGÁLATA OSTEOPOROSISBAN ÉS IMMUNMEDIÁLT REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN	46
IV.2.1. A D3 vitamin ellátottság és hatás vizsgálata osteoporosisban	46
IV.2.1.1. A biszfoszfonát rezisztencia áttörése alfacalcidol alkalmazásával	46
IV.2.1.2. A szekunder hyperparathyreosis hatása a biszfoszfonát kezelés effektivitására	47
IV.2.2. A D3 vitamin ellátottság és a D3 vitamin hatás vizsgálata immunmediált reumatológiai kórképekben	48
IV.2.2.1. Az alfacalcidol klinikai és immunológiai hatásainak vizsgálata arthritis psoriaticában	48
IV.2.2.2. D3 vitamin szintek és csontdenzitás, psoriasisban és arthritis psoriaticában szenvedő betegekben	48
V.3. A KOMORBIDITÁSOK ÉS A TNF GÁTLÓK CARDIÁLIS HATÁSAINAK VIZSGÁLATA PSORIASISBAN/ARTHRITIS PSORIATICABAN.	50
V.3.1. Komorbiditások korai és késői kezdetű psoriasisban	50
V.3.2. A TNF gátlók kardiális hatásainak vizsgálata psoriasisban	51
V.4. A SZOROS KONTROLL ELVÉNEK ALKALMAZÁSA AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉBEN	52
V. MEGBESZÉLÉS, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK ÉS AZOK KLINIKAI JELENTŐSÉGE	53
V.1. IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN	53

V.1.1. Gyulladás szcintigráfias vizsgálatok reumatológiai kórképekben	53
V.1.1.1. <i>A progresszív szisztémás sclerosisos betegek szívizom-érintettségének myocardium Ga-67-citrát szcintigráfias vizsgálata</i>	53
V.1.1.2. <i>Reumatoid arthritises betegek leukocyta ízületi szcintigráfias vizsgálata</i>	54
V.1.2. Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfias vizsgálatok reumatológiai kórképekben.....	54
V.2. A D3 VITAMIN ELLÁTOTTSÁG ÉS A D3 VITAMIN HATÁS VIZSGÁLATA OSTEOPOROSISBAN ÉS IMMUNMEDIÁLT REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN	55
V.2.1. A D3 vitamin ellátottság és hatás vizsgálata osteoporosisban.....	55
V.2.2. A D3 vitamin ellátottság és a D3 vitamin hatás vizsgálata immunmediált reumatológiai kórképekben.....	56
V.2.2.1. <i>Az alfacalcidol klinikai és immunológiai hatásainak vizsgálata arthritis psoriaticában.....</i>	<i>56</i>
V.2.2.2. <i>D3 vitamin szintek és csontdenzitás, psoriasisban és arthritis psoriaticában szenvedő betegekben</i>	<i>56</i>
V.3. KOMORBIDITÁSOK ÉS A TNF GÁTLÓK CARDIÁLIS HATÁSAINAK VIZSGÁLATA PSORIASISBAN	57
V.3.1. Komorbiditások korai és késői kezdetű psoriasisban.....	57
V.3.2. A TNF gátlók kardiális hatásainak vizsgálata psoriasisban	58
V.4. A SZOROS KONTROLL ELVÉNEK ALKALMAZÁSA AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉBEN	58
VI. AZ ÉRTEKEZÉST MEGALAPOZÓ IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK	60

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACR: American College of Rheumatology
ACPA: anti-citrullinált protein/peptid antitestek
AOD: az aorta gyök átmérője
AP: alkalikus foszfatáz
ARA: American Rheumatism Association
ATP: adenzin trifoszfát
AV: atrioventrikuláris
AVD: az aorta billentyű nyitási átmérője
BASDAI: Bath Ankylosis Spondylitis Disease Activity Index
BK: bal kamra
BP: bal pitvar
BSA: Body Surface Area
BTM: csontanyagcsere biokémiai markerei
Ca: calcium
CCP: ciklikus citrullinált peptid
CD: cluster of differentiation
CDAI: klinikai betegség aktivitási index
CK: creatin foszfokináz
CO: cardiac output
COMP: cartilage oligomeric matrix protein
CRI: kumulatív radiofarmakon felvételi index
CRP: C-reaktív protein
CT: computer tomográfias vizsgálat
CTD: definitív kötőszöveti betegség
CTX: serum collagen crosslinked C-telopeptide
DAS: Disease Activity Score
DEOEC: Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum
DLQI: Dermatology Life Quality Index
DT: az E hullám decelerációs ideje
DTPA: dietilén-triamin-pentaecetsav
E: telődési csúcssebesség
EDD: végdiasztolés átmérő
EDV: bal kamrai végdiasztolés volumen
EF: ejekciós frakció
ERA: korai reumatoid arthritis
ESD: végszisztolés átmérő
ESV: bal kamrai végszisztolés volumen

ET: ejakciós idő

EULAR: European League Against Rheumatism

FS: funkcionális rövidülés

Ga: gallium

GERD: gastroesophagealis reflux betegség

GH: a beteg általános egészségi állapota 100mm-es vizuális analóg skálán mérve

GMCSF: granulocyta-macrophag kolónia stimuláló faktor

GOT: glutamát-oxalacetat transzamináz

GPT: glutamát-piruvát transzamináz

HMPAO: hexamethyl propilénamin oxim

IBD: gyulladásos bélbetegségek

IDA: Index of Disease Activity

IFN γ : gamma interferon

IL: interleukin

In: indium

IVCT: izovolumetriás kontrakciós idő

IVRT: isovolumiás relaxációs idő

IVS-DT: interventriculáris szeptum szisztolés és diasztolés vastagsága

IVS-ST: interventriculáris szeptum szisztolés vastagsága

IVSTH: a szeptum végszisztolés vastagsági rátája

JK: jobb kamra

Kr: króm

KS: kortikosteroid

LAD: bal pitvari átmérő

LER: késői korai RA

LDH: laktát dehidrogenáz

MAPK: mitogén aktivált protein kináz

MARRS: membrane associated rapid response steroid binding proteins

MCP: metacarpo-phalangealis

MCTD: kevert kötőszöveti betegség

MCV: mutáns citrullinált vimentin

MDGA: az orvos átfogó értékelése a betegség aktivitásáról

MIET: a mitrális Doppler ejakciós időtartama

MPI: myocardial performance index

MRI: mágneses magrezonancia vizsgálat

NDC: nem differenciált kollagenózis

NOD: non obes diabetic

NSAID: nem-steroid gyulladásgátló

OC: osteocalcin
PASI: psoriasis activity and severity/ index
PET: pozitron emissziós tomográfia
PGA: beteg átfogó értékelése a betegség aktivitásáról
P: foszfor
PIP: proximális interphalangealis
PKA: protein kináz A
PKC: protein kináz C
PRD: a pulmonális gyök átmérője
Ps: psoriasis
PsA: arthritis psoriatica
PT: csúcsidő
PTH: parathormon
PWDT: a hátsó fal diasztolés vastagsága
PWST: a hátsó fal szisztolés vastagsága
PWESTH a hátsó fal végszisztolés vastagsági rátája
Pyri: deoxypyridinolin keresztkötés
RA: reumatoid arthritis
PASI: psoriasis area severity index
RAI: Ritchie artikuláris index
RADAI: Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index
RADAR: Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology
RF: reumatoid faktor
ROI: region of interest
RVD: jobb kamrai átmérő
RXR: retinoid X-receptor
Ssc: progresszív szisztémás sclerosis
SDAI: egyszerűsített betegség aktivitási index
SJC: duzzadt ízületek száma
SLE: szisztémás lupus erythematosus
Swjc: duzzadt ízületek száma
SV: stroke volumen
TAPSE: a tricuspídalis annulus síkjának szisztolés elmozdulása
Tc99m: metastabil technécium izotóp
TE28: nyomásérzékeny ízületek száma 28 ízületet figyelembe véve
Th: T helper
TJC: nyomásérzékeny ízületek száma
TI: thallium

TNF: tumor necrosis faktor

TRPV6: transient receptor potential cation channel subfamily V member 6

Treg: regulatív T-sejt

TSH: thyroidea stimuláló hormon

UCTD: nem differenciált kötőszöveti betegség

U-creat: urina creatinin

VAS: vizuális analóg skála

VDR: vitamin D receptor

VERA: nagyon korai RA

Vm: átlagos áramlási sebesség

VmPp: átlagos nyomásgradiens

Vp: áramlási csúcssebesség

VpPP: csúcssebesség gradiens

We: vörösvértest süllyedési sebesség

28T&S: duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma 28 ízületet figyelembe véve

I. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS

I.1. IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

I.1.1. Gyulladás szcintigráfias vizsgálatok reumatológiai kórképekben

A reumatológiai kórképekben kialakult gyulladásos folyamatok klasszikus szcintigráfias módszerekkel történő ábrázolására többféle radiofarmakont használtak és használnak. Ezek teljesítőképessége, szenzitivitása, specificitása jelentősen eltér egymástól. Az utóbbi években már a metabolikus aktivitás leképező és elsősorban a tumordiagnosztikában használatos PET, illetve a PET/CT is egyre nagyobb szerepet nyer a gyulladások kimutatásában, de a hagyományos módszerek szerepét még nem sikerült átvennie.

I.1.1.1. A progresszív szisztémás sclerosisos betegek szívizom-érintettségének myocardium Ga-67-citrát szcintigráfias vizsgálata

A szív érintettségének formái Ssc-ben

Ssc-ben az elsődleges kardiális érintettség gyakoriságát postmortem vizsgálatok alapján 50% körüli értékre becsülik. Ezen belül a fő formákat a pericarditis, a krónikus, myocardialis fibrózis talaján kialakult bal kamra elégtelenség, a myocarditis, a ritmuszavarok, szívbillentyű betegség képezik.

Nekropsziás tanulmányok a pericardium érintettségének gyakoriságát 33-72% közötti értéknek találták. Ide tartoznak az akut és krónikus fibrines pericarditis, valamint az exudatív pericarditis. Klinikai tünetekkel nem járó pericardiális folyadékgyülem és a pericardium megvastagodása nem ritka Ssc-ben, necropsziás vizsgálatok adatai alapján a betegek felénél előfordul. Klinikai tünetekkel járó forma, illetve a szívtamponád jóval ritkább, 7-20%-ban fordul elő és leginkább a diffúz és antitopoizomeráz pozitív esetekben látható.

Myocardialis fibrosis talaján kialakult szívelégtelenség a betegek kevesebb, mint 5%-ában látható és szintén a diffúz bőrérzettséggel együtt fordul elő és leginkább az intermittáló, hosszú időn át fennálló Raynaud jelenséggel kapcsolatos vazospasmus és krónikus ischaemia áll a háttérben, ezt a teóriát myocardium perfúziós szcintigráfias vizsgálatokkal nyert bizonyítékok támasztják alá. Szövettanilag az intramurális coronaria artériák és arteriolák koncentrikus intimális hypertrophiáját, szűkületét, fibrosisát és fibrinoid necrosisát találta több vizsgáló. Priméren a myocardium fibrosisát mutatták ki magyar szerzők, melyet echocardiográfias vizsgálatok adatai szerint kezdetben aszimmetrikus, a bal kamra hátsó falát és a septumot érintő hypertrophia formájában jelentkezik.

A klasszikus tünetekkel és enzimemelkedéssel is járó myocarditis ritkán fordul elő Ssc-ben és egyértelmű szövettani diagnózisa az esetek jó részében nehezen állítható fel, leginkább a klinikai képre vagyunk kénytelenek támaszkodni. Feltételezhető, hogy a gyulladásos komponens a szívizomzat érintettségének különböző formáiban egyaránt részt vesz, postmortem szövettanilag is igazolható, fibrózissal járó myocarditist a betegek akár 30%-ában észleltek. A szívizomzatban zajló gyulladás az esetek egy részében tünetmentesen zajlik és csak hosszabb fennállás után vezet manifeszt tünetekhez.

A különféle ingerképzési zavarok közül a leggyakoribbak egyes szupraventrikuláris tachyarrhythmiák (pitvarfibrilláció és flutter, szupraventrikuláris ES-ek, valamint a sinus tachycardia) és a kamrai ektopiák (kamrai

ES-ek, kamrai tachycardia), de a gyakran totál AV blokkig menő vezetési zavarok sem ritkák PSS-ben. A 24 órás EKG monitorozással szerzett tapasztalatok alapján nem szelektált sclerodermás beteganyagon 63%-nak találták a ritmuszavarok prevalenciáját. A háttérben leginkább az ingerképzésre és vezetésre speciálisan preformált szívműködés degenerációja és fibrózisa valamint a szív autonóm innervációjának zavara valószínűsíthető.

A billentyűk rendellenességei ritkák és többnyire antifoszfolipid syndromával társulnak. Egyes szerzők a mitrális billentyű megvastagodását, verrucosus laesiókat találtak, de ezek gyakorisága lényegesen nem haladta meg a kontroll csoportban észlelhető gyakoriságot. A háttérben úgy tűnik az ún. Libman-Sacks endocarditishez hasonló mechanizmus áll.

A fokozott pulmonális artériás nyomás következtében fellépő másodlagos, döntően a jobb szívfelet érintő elváltozások mind a limitált mind a diffúz formában gyakoriak, a veseérintettséggel társuló systemás hypertónia következtében kialakult balszívfél terhelés inkább a diffúz sclerodermás populációban fordulnak elő.

A myocardium Ga-67-citrát szcintigráfiáról

A Ga-67 citráttal végzett szcintigráfiát 1969 óta használják, kezdetben lágyszöveti tumorok lokalizációját végezték ezen módszer felhasználásával. A gyulladásos léziók kimutatására először 1971-ben alkalmazták, azóta helye a gyulladás-szcintigráfiás módszerek között széles körben elfogadottá vált. A gallium a Fe^{2+} szerkezeti analógjaként, transferrinhez kötve képes beépülni a gyulladásos léziókba, és dúsulása várható a fokozott vasmetabolizmus helyein. Ezen jelenség háttérében a fokozott vascularis permeabilitást, a leukocytákban és aktivált T lymphocytákban főleg a transferrin receptorokon keresztül történő akkumulációt, a laktoferrin lokális halmozódását és egyes baktériumok sideroforjaiba való beépülést feltételezzük. Intravénás beadást követően a Ga 70%-ban kötődik plazmafehérjékhez, 30%-ban pedig a transferrinhez és a haptoglobinhoz. Ezt követően a beadott mennyiség 15-25%-a excretálódik a vizelettel, döntően az első 24 órában, 10%-át a belek excretálják a székletbe legfőképpen az első héten, a fennmaradó rész eloszlik a plazmában és a lágyszövetekben és kb. 25 napos biológiai felezési idővel távozik. Normális esetben dúsul a könnyimirigyben, a nyálmirigyekben, a sternumban, gyermekkorban a thymusban, a laktáló emlőkben, a májban, a csőves csontok növekedési zónáiban (különösen gyermekkorban), valamint a lymphoid szövetekben. A Ga-67 citrát szcintigráfia szenzitivitását egyes vizsgálatok 90%-ra, specificitását pedig 64%-ra teszik a gyulladásos góccok kimutatásában. Több tanulmány igazolta a módszer alkalmazhatóságát a szívműködés gyulladásos érintettségének kimutatásában, egyes szerzők egyenesen szűrő módszernek is ajánlják a megmagyarázhatatlan vagy ismeretlen háttérű dilatatív cardiomyopathiák eseteiben.

1.1.1.2. Reumatoid arthritises betegek leukocytá izületi szcintigráfiás vizsgálata

A betegség aktivitásának jelentősége reumatoid arthritisben (RA)

A betegség aktivitásának jelentőségét alapvetően az a felismerés adja, hogy az eróziók megjelenése és a betegek funkcionális státuszának romlása a betegség aktivitásával mutat a legszorosabb összefüggést. Ilyen módon a terápia sikerességét leginkább az befolyásolja, hogy milyen mértékben sikerül csökkenteni a betegség aktivitását. A betegség aktivitásának numerikus kifejezésére való igény nem új keletű, több szerző próbált már bizonyos ízületi indexeket kidolgozni melyek azonban elsősorban bonyolultságuk és időigényességük miatt a gyakorlatban nem terjedtek el széles körben. A sokáig a leggyakrabban használt és az addigi adatok alapján klinikailag leginkább

releváns változókat tartalmazó indexet a DAS (Disease Activity Score), melynek első verzióját 1990-ben írta le Van der Heijde. Azóta a DAS számos változatát írták le és értékelték különböző vizsgálok, melyek részben a kiszámítás módjában, részben a figyelembe vett változóiban is lényegesen különböztek egymástól, jelenleg legszélesebb körben a 28 ízület duzzanatát/fájdalmát figyelembe vevő indexek (DAS28) terejedtek el.

A könnyebb mindennapi használhatóság érdekében egyszerűsített betegség aktivitási indexeket is kifejlesztettek, ilyenek az egyszerűsített betegség aktivitási index (SDAI:TJC + SJC + PGA +MDGA + CRP) illetve a klinikai betegség aktivitási index (CDAI:TJC + SJC + PGA + MDGA).

A betegség kezelésének alapvető célja rövid betegség fennállás esetén a teljes remisszió, tartósan fennálló betegség esetén az alacsony betegség aktivitás, ennek le mérésére az ACR, az ARA és az EULAR is több kritérium rendszert állított fel. A remissziót/alacsony betegség aktivitásra, mint terápiás célra való törekvést vette alapul az EULAR amikor bevezette a „treat to target” vezérelvet az RA kezelésének jelenleg is érvényes ajánlásaiba. Mindazonáltal a synovitis, illetve a betegség aktivitásának objektív képi megjelenítése iránti igény továbbra sem került le a napirendről, különösen annak fényében, hogy az aktivitási indexekből jelenleg sem sikerült kiküszöbölni a szubjektív, illetve a nem RA specifikus elemeket.

A betegség korai fázisa, prognosztikus faktorok jelentősége reumatoid arthritisben (RA)

Az RA nem csak az életminőség jelentős romlásával jár, de az élettartamot is csökkenti, ezért a korai felismerés és a későbbi prognózis tényezőinek meghatározása a legfontosabb kérdések közé tartozik. A betegség korai stádiumban való kezelésének a jelentőségét nem lehet eléggé hangsúlyozni, hiszen a kérdéssel foglalkozó szakirodalom abban már egységes, hogy a lehető legkorábbi fázisban (optimális esetben 6 hónapon belül elkezdett) kezelés kedvezőbb késői kimenetellel jár, sőt akár teljes remisszió elérése sem lehetetlen. Az RA kimenetele szempontjából az eróziók kialakulása a legjelentősebb momentum, ezért a prognózis a gyakorlatban az eróziók kialakulásának előrejelzését, annak valószínűségét jelenti. Az ERA esetében számos prognosztikai tényezőt tart számon az irodalom, amelyek segíthetnek a betegség várható kimenetelének megjósolásában. A betegség rosszabb prognózisával és a destruktív eltérések kialakulásának nagyobb valószínűségével korábbi vizsgálatok már összefüggésbe hozták a reuma faktor pozitivitást, az IgA típusú reuma faktor, illetve a reumás csomók jelenlétét, a női nemet és a synoviális folyadék eltéréseit (magas fehérvérsejt szám, acidosis). Azonosítottak olyan biológiai markereket is, amelyek az ízületi porc/subchondrális csont pusztulásáról, illetve annak újdonszülődéséről nyújtanak információt. Ezek közé tartozik pl. a COMP, a CTX-1, a különböző aggregáns molekulák és azok fragmentjeinek szérumban mért szintje, ezek több vizsgálat szerint szintén szóba jöhetnek, mint a betegség prognosztikai markerei. A prognózis laboratóriumi indikátorai közül kiemelendők az ACPA (anti-citrullinált protein/peptid ellenes antitestek) (anti-CCP /ciklikus citrullinált peptid/ és az anti-MCV /mutáns citrullinált vimentin/) antitestek, ez utóbbiak pozitivitása legalább olyan erős prediktora az ízületek későbbi pusztulásának mint az anti-CCP pozitivitás.

A gyors radiológiai progresszió megbízható előrejelzése kiemelkedően fontos a betegség kezelése szempontjából, hiszen a várhatóan gyorsan progrediáló betegség agresszívabb kezelést igényel. A rapid radiológiai progresszió napi gyakorlatban hasznosítható előrejelzésére számos úgynevezett matrix modell született már, a legismertebb a SONORA, az ASPIRE, a SWEFOT és a BEST studyk eredményei által megalkotott modellek, melyek a gyors radiológiai progresszió valószínűségét különféle prognosztikus faktorok kombinálásával számolták ki. A

leggyakrabban használt klinikai, illetve laboratóriumi változók ezekben a vizsgálatokban a betegség kezdetén számolt DAS28 score, a módosított Sharp score, a kezdeti eróziók száma, a beteg dohányzási státusza, a laboratóriumi vizsgálatok közül pedig az ACPA/RF titer, a CRP szint és a We értéke. Az EULAR legfrissebb állásfoglalása azonban a terápia vezetésére nem a mátrix modelleket, hanem az egyes rossz prognosztikai faktorok (magas betegség aktivitás, rheumatoid faktor és/vagy ACPA pozitivitás, korai eróziók) meglétét ajánlja. Klinikai megfigyelések szerint az RA-s beteg aktív ízületeiben dominálón a neutrofil leukocyták vannak jelen, ilyen módon a leukocyta akkumuláció a reumatoid synovitis alapvető történéseinek egyikeként fogható fel. A korai arthritises betegek ízületeiben szcintigráfias módszerekkel kimutatható a leukocytainvázio, ennek megfelelően a fokozott neutrofil kemotaxisból és immigrációból adódó leukocyta akkumuláció az aktivitás jelzője lehet, de ennek prognosztikai értéke az eróziók későbbi kialakulására nézve nem ismert.

A leukocyta izületi szcintigráfiáról

A gyulladásos sejtek in vivo migrációjának kimutatására szolgáló szcintigráfias módszert 1976-ban McAfee írta le először a leukocyták In111-oxinnal történő jelzése formájában az első klinikai alkalmazás pedig Thakur nevéhez fűződik 1977-ben. Azóta számos különféle módszert próbáltak ki és alkalmaztak a klinikai gyakorlatban, de leginkább az olcsó és jól használható Tc99m jelzett hexamethyl propilénamin oxim (HMPAO)-val való fehérvérsejt jelzés technikája terjedt el. A Tc99m HMPAO lipofil komplexet képezve jut át a leukocyta sejt membránján, majd intracellulárisan egy második, hidrofil komplexet képezve mintegy „csapdába esve” nem tud visszadiffundálni a sejtmembránon át. A jelzett fehérvérsejtek reinjektálás után a vérpályába jutva részben eloszlanak, részben marginalizálódnak a májban, a lépben és a csontvelőben, a nem marginalizálódott hányad (kb. 40%-50%) 30-45 percen belül recirkulál. A vérben a Tc99m HMPAO jelzett fehérvérsejtek féléletideje 4 óra, ami részben a Tc99m leoldódásának, részben a sejtek pusztulásának, illetve a gyulladás helyén le nem kötött hányad retikulo-endotheliális rendszerben (RES-ben) való kitapadásának következménye. A leoldódott, valamint a sejtek pusztulása révén szabaddá vált radiofarmakon nagy része a vesén keresztül, kisebb része az epébe választódik ki. A reinjektálást követően a tüdőben egy „first pass” transit aktivitás is kialakul, amit a szeparálás és jelzés során aktiválódott granulocyták egy populációjának a tüdő kis ereiben való kitapadásával hoznak összefüggésbe. A képalkotást a jelzett fehérvérsejt szuszpenzió visszainjektálását követően 3-4, illetve szükség esetén 24 óra múlva végezzük. A Tc99m HMPAO leukocyta szcintigráfiánál lényegesen egyszerűbb és modernebb a monoklonális antigranulocyta ellenes antitest szcintigráfia. Ennek során a leukocyták NCA-90 (CD66c) antigénje elleni Fab' fragmentumot (sulesomab, LeukoScan®) jelzünk 99mTc-mal vagy In-111-gyel, majd ennek intravénás beadását követően végezzük el a szcintigráfias vizsgálatot.

A leukocyta szcintigráfias képek elemzése jelentős gyakorlatot igényel, tekintve, hogy a jelzett leukocyták fentebb említett okoknál fogva normál esetben is akkumulálódnak a retikulo-endotheliális rendszerben. Ennek megfelelően jelentős mértékben vizualizálódik a máj, a lép, a csontvelő, ami zavaró tényező lehet még gyakorlott vizsgáló számára is.

I.1.2. Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfiás vizsgálatok reumatológiai kórképekben

A nyelőcső motilitás zavarai MCTD/UCTD-ben

A kötőszöveti betegségek jelentős része jár a nyelőcső érintettségével, ez azonban csak a betegek egy részénél jelentkezik manifeszt nyelészavar vagy egyéb tünet formájában, sőt súlyos hypomotilitás is gyakran előfordult dysphagiás tünetek nélkül. A nyelőcső motilitás zavarai igen gyakoriak PSS-ben, de MCTD-ben való előfordulásukról kevés adatunk van. Egy 1990-ben MCTD-s beteganyagon végzett vizsgálat adatai szerint csaknem a betegek felénél mutatható ki nyelőcsőbetegsége utaló tünet illetve igazolt passzázsavar. UCTD-ben pedig a nyelőcső motilitászavarokat eredményeink publikálásiának időpontjában még nem vizsgálták.

A felső nyelőcső sphynchter (m. cricopharyngeus) hypotoniája, illetve dysfunctioja viszonylag gyakori lelet MCTD-ben. Több manometriás tanulmány is csökkentnek találta a felső sphynchter nyomását a kontroll csoporttal összehasonlítva, egy esetben pedig a felső sphynchter funkciózavarának megszűnését figyelték meg szisztémás steroid terápiát követően.

A nyelőcsőtest egészét érintő aperistalsist illetve diffúz hypoperistalsist egyes vizsgálók az MCTD-s betegek 53%-ában észlelték és szoros korrelációt találtak a nyelőcső motilitás zavar és a Raynaud jelenség fennállása között.

Manometriás vizsgálattal nagy beteganyagon vizsgálva 17%-ban a nyelőcső distális szakaszának aperistalsisa és 43%-ban alacsony amplitúdójú perisztaltikája volt igazolható MCTD-s betegekben. Emellett az alsó nyelőcső sphynchter nyomását az egyébként egészséges populációval összehasonlítva több tanulmány is csökkentnek találta. Az egyéb major szervi érintettség miatt adott szisztémás kortikoszteroid terápia a betegek jelentős részében javította az alsó sphynchter nyomását és javította a distális szakasz perisztaltikáját.

UCTD-ben a betegség diagnosztikájára született számos kritérium rendszer része a nyelőcső dysmotilitása, illetve a szubjektív dysphagia. Ugyanakkor több tanulmány felveti nyelészavart nem panaszoló, UCTD-s betegek korai diagnosztikájának szükségességét, hiszen a klinikailag is nyilvánvaló nyelészavar megjelenését évekkal megelőzi a finomabb vizsgáló módszerekkel kimutatható dysmotilitás, ennek ellenére alig van adatunk az UCTD-s betegek korai nyelőcső érintettségéről.

A Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfiáról

A nyelőcső clearance vizsgálatára a radioizotópos módszert Kazem alkalmazta először 1972-ben. Azóta az általa leírt és alkalmazott eljárás módosított változatairól hazai munkacsoportok is jelentettek meg közleményeket. Leginkább a Tc99m kénkolloid és a Tc99m DTPA (dietylén-triamin-pentaecetsav) használatos radiofarmakon, melyet 5-15 ml vízben oldják vagy félfolyékony, esetleg szilárd táplálékba keverik. A folyékony anyag (víz) előnye, hogy könnyen preparálható és az eredmények összehasonlíthatók más, szintén folyékony anyagot alkalmazó vizsgálók eredményeivel. A vizsgálat során a beteg testhelyezete függőleges (ülő), vagy fekvő lehet, az előző fiziológiásabb, az utóbbi esetén pedig a módszer érzékenyebb. A vizsgálatra a beteg éhgyomorral kerül, a gyűrűporcot radioaktív markerrel kijelölik, majd egy előzetes próba után egy adott jelre egyszerre nyeli le a radioaktív kortyot vagy falatot, majd 15-60 s-ig nem nyel. Ezután a módszerek többsége szerint 1-40, meghatározott időközönkénti úgynevezett száraz nyelés (nyálynelés) következik. Egyes vizsgálók több egymást

követő nyelés alkalmazását ajánlják az intra-individuális variabilitás kizárására, míg más tanulmányok egészséges önkénteseken elvégzett vizsgálatokra támaszkodva azt találták, hogy folyékony anyag nyelése esetén már az első nyelést követően tökéletesen megítélhető a nyelőcső clearance.

A radioaktív bólus intraesophagealis mozgását gammakamerához kapcsolt számítógépes adatfeldolgozó rendszer rögzíti. Az adatgyűjtés során a bólus nyelést, majd az úgynevezett száraz nyeléseket követően 1sec/frame frekvenciával digitális felvételsorozat készül. Ezt követően az adatfeldolgozás során a ROI-k kijelölése után időaktivitás görbéket és/vagy parametrikus képeket állítunk elő. A parametrikus kép alapja egy derékszögű koordinátarendszer, melynek függőleges tengelyén a nyelőcsőn belüli pozíciót, vízszintes tengelyén az időt ábrázolják. Így a parametrikus (kondenzált) kép egy-egy oszlopa a vizsgálat egy-egy képén az oesophagus menti aktivitás-eloszlást reprezentálja. A passzázs kvantitatív értékelésére az idő-aktivitás görbék használatosak. Ezek a nyelőcső egészéről, a felső, a középső és alsó harmadról, valamint a gyomor fundusának vetületéről készülnek. A nyelőcső ürülését vagy folyamatában, az összaktivitásnak bizonyos idő elteltével kiürült százalékában adják meg, de gyakrabban az áthaladási (tranzit) időt határozzák meg, amely az oesophagus vetületében a bólus megjelenésétől, az összaktivitásnak a ROI-n belüli maximum meghatározott (általában 90%-ának) kiürüléséig eltelt időnek felel meg. Egészséges egyénben ez 5-15 s közötti idő, ezalatt a radiofarmakon érdemi aktivitásreziduum hátrahagyása nélkül jut a gyomorba. A görbék és a parametrikus képek kvalitatív értékelésével az egyes görbe, illetve képtípusok alapján a motilitászavarok csoportokra oszthatók. A két jellegzetes típus az adinamiás és az inkoordinált motilitás zavar. Előző esetén a bólus a nyelőcső egy bizonyos pontján megakad, ott esetleg retrográd mozgást végez, majd az ismételt nyelések kapcsán fokozatosan, későn, vagy a vizsgálati idő alatt nem is jut a gyomorba. Az inkoordinált típusban szintén megreked a bólus, ott intenzív előre-hátra ingamozgást végez, de azt követően spontán vagy egy következő nyeléssel a gyomorba kerül. A nyelőcső szcintigráfia szenzitivitását a különböző motoros nyelőcső betegségek kimutatására több tanulmány is vizsgálta, ezek alapján az összesített szenzitivitást 92%-nak, a specificitást 88%-nak találták.

I.2. A D3 VITAMIN ELLÁTOTTSÁG ÉS A D3 VITAMIN HATÁS VIZSGÁLATA OSTEOPOROSISBAN ÉS IMMUNMEDIÁLT REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

I.2.1. A D3 vitamin ellátottság és a parathormon szint jelentősége osteoporosisban

A D vitaminnak a csont anyagcserében betöltött fontos szerepét századuk első felében ismerték fel, amikor is kiderült, hogy D vitamin hiányában a csöves csontok elgörbülésével, medence és mellkasi deformitásokkal járó kórkép, az angolkór (rachitis) alakul ki a rosszul táplált és napfényhiányban szenvedő gyerekeknél és a kialakult csontosodási zavar a D vitamin tartalmú csukamájolajjal gyógyítható.

Az emberi szervezetben a D vitamin elsődleges forrása a bőrben levő 7-dehidrocholesterin (7-DHC, D3 provitamin). Ebből a napfény UV-B (290-315 nm közötti hullámhossz tartomány) sugárzása hatására fotokémiai reakció révén D3 previtamin keletkezik. Ez hő hatására lassabb ütemben D3 vitaminná és biológiailag inaktív tachysterollá és lumisysterollá alakul tovább. Az egész testet érő napsugárzás esetén, ha enyhe bőrpír is fellép, akkor átlagosan 10-20 000 NE D3 képződik, de tartós nagy dózisú UV-B sugárzás nem okoz D3 intoxikációt a lumisysterollá és tachysterollá való konverzió fokozódása és a bőr pigmenttartalmának kompenzációs megnövekedése (barnulás)

miatt. A tachyszterollá és lumiszterollá alakulás ily módon megvédi a szervezetet a napfény okozta excesszív D3 vitamin terheléstől, másrészt pedig rezervoárként szolgál arra az esetre, amikor nincs megfelelő D3 vitamin képzés, hiszen ezek a metabolitok vissza is képesek alakulni D3 previtaminná. A 35. szélességi foktól északra az őszi-téli időszakban a napsugárzás nem képez elégséges mennyiségű D3 vitamint. Alapvetően igaz, hogy hazánkban a késő tavasztól kora őszig terjedő időszakban hazánkban a végtagokat, a vállat és az arcot 10-16 óra között érő, napi 15 perces napfénybehatás elegendő lenne a szükséges D3 vitamin ellátottsághoz, de ez optimális körülmények között igaz, hiszen a fényvédők kiterjedt alkalmazása, a bőrdaganatoktól való félelem miatt az esetek többségében ez nem valósul meg. Emellett a bőr vastagsága, melanin tartalma és a korral csökkenő 7-DHC tartalom is negatívan befolyásolja a D3 vitamin képződést. A bőrben képződött D3 vitamin felszívódása után a DBP-hez (vitamin D binding protein) kapcsolódva jut a keringésbe és a májba szállítódik, ott annak teljes mennyisége hidroxiláció révén 25-hidroxi-vitamin-D3-á, calcidollá alakul ($25\text{OH}/\text{D}_3$). A 25 hydroxiláz enzim, mely az endoplazmatikus retikulumban és a mitokondriumokban lokalizálódik alapvetően egy citokróm-P450 monooxygenáz, mely a szubsztát teljes mennyiségét hydroxilálja. Ennek megfelelően a szérumban 25OHD3 vitamin (calcidol) szintje jól reprezentálja a szervezet D3 vitamin ellátottságát. A D3 vitamin biológiailag aktív hormonná, 1,25-dihidroxi-vitamin-D3-á ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, calcitriol) a vese proximális tubulusok epithelialis sejtjeiben alakul az 1-alfa-hidroxiláz enzim segítségével. Ennek aktivitása szoros kontroll alatt áll, ami megvédi a szervezetet a túl sok aktív D3 vitamin képződésétől. A D3 aktiválást számos tényező befolyásolja, a legfontosabb ezek közül a szérumban calcium (Ca) és foszfor (P), a parathormon (PTH), a fibroblast növekedési faktor (FGF) és a calcitriol szintje. Az alacsony Ca és P, valamint magas PTH szint az enzim aktivitását növeli, a magas FGF és calcitriol szint viszont csökkenti. Ez utóbbi két tényező a 24-hidroxiláz aktivitást is fokozza, ennek hatására a calcidol csak minimális biológiai hatást kifejtő metabolittá, 24,25-dihidroxi-vitamin-D3-á alakul. Fontos hangsúlyozni, hogy a calcidolnak, mint előalaknak a felezési ideje több hónap, míg az aktív D3 vitamin (calcitriol) csak néhány órán keresztül van jelen a szérumban, tehát a D3 vitamin ellátottság megítélésére alkalmatlan. Az D vitamin aktív metabolitja tehát a calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), aminek egyre több és több funkcióját ismerjük. Az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ az egyik legfontosabb génregulátor, mint ligand a VDR-hez kötődve az RXR-rel heterodimert képez, így bejut a sejtmagba, és különböző gének promotor régióihoz (D-vitamin responsive elements) kapcsolódva szabályozza a mRNS szintézist. Ilyen módon a VDR ligand aktivált transzkripció faktoraként fogható fel, mely több mint 50 gén működését képes szabályozni. A calcitriol ezen hatásának kialakulásához napok szükségesek, Ettől eltér a gyorsan kialakuló úgynevezett non-genomikus hatása, melyet az $1,25\text{ D}_3$ MARRS receptor rendszer közvetít. Az $1,25\text{ D}_3$ MAARS Ca anyagcsere szempontjából fontos szerveken (izomsejtek, bélhámsejtek, mellékpajzsmirigy sejtjei, osteoblastok) képes befolyásolni az inozitol-trifoszfát anyagcserét, a cGMP szintet, az intracelluláris Ca és Cl szintet, valamint az intracelluláris MAPK, PKA, PKC aktivitást. A csontrendszer szempontjából ez elsősorban az izomerő, ezzel a csontokra ható mechanikus inger fenntartásában bír jelentőséggel. A D3 vitamin, illetve annak aktív formája tulajdonképpen autokrin és parakrin úton ható renális hormonnak tekinthető (újabbán D-hormonnak is hívják emiatt), mely receptorán hat, termelődését pedig feedback mechanizmus szabályozza. Az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ alapvető funkciója, a szérumban calcium és foszfát anyagcsere szabályozása. Legfőbb hatásai, hogy fokozza a calcium és a foszfát felszívódását a belekből, főképpen a TRPV6 calcium szelektív csatorna révén. Emellett vesében a disztális tubulusokban fokozza a calcium visszaszívását, a mellékpajzsmirigyre hatva pedig gátolja a PTH szekrécióját és a

mellékpajzsmirigy sejtek proliferációját. A D-vitaminnak legszélesebb körben ismert klinikai hatása a csontképzés fenntartásában van. A nem megfelelő D3 vitamin ellátottság csökkenti a szervezet rendelkezésére álló kalcium mennyiségét és növeli mellékpajzsmirigy sejtjeiben a PTH képzést, ezzel a szérumban a parathormon szintjét. A csontrendszer szempontjából optimálisnak tekintett 25OHD3 szint 30ng/ml (75 nmol/l), ez alatt már kimutatható a parathormon szint növekedése, annak negatív csonthatásaival együtt. A D3 vitamin ellátottság és a csont mennyisége, ásványi anyag sűrűsége összefügg egymással, csakúgy ahogyan a csont minősége is. A csonttritkulás kezelésének eredményességét mutató legfőbb végpont a csonttörés. A D3 vitamin ellátottság és a törések valószínűsége valamint a töréshez vezető állapotok elesések, csökkent izomerő és mozgáskoordináció szorosan összefüggenek. Sajnálatos módon a magyar lakosság napi D3 vitamin és kalcium bevitele az ajánlott 800-2000NE és 1000-1200 mg helyett csak napi 80NE és 665mg.

Az inadekvát D3 vitamin ellátottság világszerte igen gyakori, az egyenlítőről való távolságtól függetlenül, az inadekvát D3 vitamin ellátottság prevalenciája 70% körüli. Hazánkban 2004-ben elvégzett felmérések szerint a postmenopauzális nők közel 60%-ának volt 20ng/ml alatti calcidol szintje, egy 2014-es reprezentatív felmérés adatai szerint pedig a magyar lakosság 94%-ának D3 vitamin ellátottsága a téli hónapok végére nem megfelelő. A megfelelő D3-vitamin ellátottság, illetve a megfelelő aktivált D3 vitamin (1,25-dihidroxi-D-vitamin) szint rendkívüli fontossága abban is megnyilvánul, hogy (bár nem közvetlenül a PTH szekrécióra hatva, hanem a PTH gén expresszióját befolyásolva) a PTH szintet jelentősen szupprimálni képes. A másodlagosan (D-vitamin hiány következtében fellépő) magas parathormon szintnek kitüntetett szerepe van a csont anyagcsere szempontjából. A PTH stimulálja a csontreszorpciót, számos mechanizmuson keresztül emeli az osteoclastok számát és aktivitását. A szérumban a PTH szintje mind a postmenopauzális, mind a szenilis, mind a férfiakban kialakuló osteoporosis jelentős pathogenetikai tényezője.

A hazánkban elérhető reszorpciót gátló (női hormon, SERM, tibolon, biszfoszfónátok, denosumab) és formációt serkentő (teriparatid) valamint kombinált hatású (stroncium ranelát) készítmények közül szakmai és finanszírozási protokolloknak megfelelően első lépésben az orális biszfoszfónátok adandók mindkét nemben. Az orális alendronát, risedronát és ibandronát kezelés 3 éven át adva a vertebrális törések relatív gyakoriságát kb. 50 %-al, a nem vertebrális törések relatív gyakoriságát 20-30%-al csökkenti. Ismert tény, hogy az osteoporosisos betegek 8-23 %-a az adekvát biszfoszfónát és kalcium+D3 vitamin kezelés mellett is folyamatosan veszít csonttömegéből. Ezt a jelenséget mi magunk biszfoszfónát rezisztenciának neveztük el, annak a jelenségnek az analógiájára, amikor a csontok Paget kórjának biszfoszfónát kezelése sikertelen. Az egyes biszfoszfónátokkal szembeni rezisztencia aránya változó, 83%-tól (etidronát) 11%-ig terjed (zolendronát). Egyre több közlemény adatai szerint a biszfoszfónátokra nem megfelelően reagáló betegekben a „biszfoszfónát rezisztencia” egyik alapvető tényezője a magasabb PTH szint. Ennek a feltételezett, de be nem bizonyított teóriának megfelelően a biszfoszfónát kezelés hatékonyságát vizsgáló tanulmányok egy részében a magas PTH szint kizáró tényező volt más esetekben viszont meg sem határozták azt. Több vizsgálat eredményei felvetették, hogy a nem megfelelő D vitamin hatás javítható aktivált D-vitamin analógok alkalmazásával postmenopauzális, gyulladásos ízületi betegséggel és glükokortikoid szedéssel összefüggő osteoporosis esetében egyaránt.

1.2.2. A D3 vitamin ellátottság és hatás jelentősége immunmediált kórképekben

A D3 vitamin receptora (VDR) az immunrendszer legtöbb sejtjén jelen van, a monocyták, a macrophagok és a dendritikus sejtek konstitutíve, a lymphocyták aktivált állapotban expresszálják. Az immunsejtek többsége a D3-vitamint aktiváló enzimrendszert is tartalmazza, így lehetővé teszi az 1,25-(OH)₂-D₃-nak az immunszabályozásban való közvetlen részvételét. A kalcitriol immunológiai szabályozó szerepe leginkább a professzionális antigénprezentáló sejtekben (monocyták-macrophagok, illetve a dendritikus sejtek mindkét típusa) érvényesül. Az aktív D₃-vitamin gátolja a myeloid prekursorok dendritikus sejtekké való érését, differenciálódását. Kifejezetten csökkenti az MHCII, a CD80, CD86, CD40L, továbbá a CD1a, CD83 expresszóját, a dendritikus sejtek antigénprezentáló képességét és az IL-12 termelését. Csökken az érett dendritikus sejtek aránya az éretlen, kevésbé immunogénnek tekinthető fiatal dendritikus sejtekhez viszonyítva, ami mérsékli az antigénprezentációt. Ezzel párhuzamosan viszont nem csökken a macrophagok phagocytá és kemotaktikus aktivitása. A kalcitriol hatására csökken az antigén prezentáló sejtek IL-12- és fokozódik az IL-10-termelése, illetve fokozódik a szuppresszor hatású proszttaglandin E₂-képződés is.

A D-hormon a természetes immunitásban részt vevő sejtek antibakteriális aktivitását növeli. Fokozza az antimikrobás peptid aktivitást a humán monocitákban, neutrofilekben, a természetes ölüsejtekben (NK sejtekben), illetve a légúti epithel sejtekben. Fokozza a macrophagok fagocitáló képességét, az antitestdependens celluláris citotoxicitást, hatására a myeloid őssejtek nagyobb számban differenciálódnak macrophagokká, hiányában a fertőzések kialakulásának veszélye fokozott. A vascularis endothelt a veleszületett immunrendszer részeként tartjuk számon. Több munkacsoport adatai szerint a D₃-vitamin gátolja az endothel IL-6 és kemokin produkcióját, ezáltal kontrollálja a különféle ágensek által elindított inflammatorikus folyamatokat. Az 1,25-(OH)₂-D₃ gátolja a Th1-sejtek differenciálódásához szükséges citokingének átíródását. A regulatív szerepkört is betöltő T-helper-2 (Th2) -sejtek fokozott IL-4-, IL-5- és IL-10-termelésükkel válnak dominálóvá a Th1-sejtekkel szemben. Az utóbbi időkben olyan in vivo adatok is napvilágot láttak, miszerint az 1,25-(OH)₂-D₃ hatására kialakuló tolerogén dendritikus sejtek mellett a szuppresszor és a CD4+CD25+ T-regulatív sejtek aktivitásának fokozódása hozzájárul a transzplantációs tolerancia előidézéséhez is. A D-vitamin direkt és indirekt módon szabályozza a CD4+ T-sejtek differenciálódását, aktivitását, és képes megakadályozni az autoimmun kórfolyamat kialakulását. A direkt hatás a T-sejtek antigén- és lektinmediált proliferációjának és citokin (elsősorban IL-2, IL-17, IFN γ , GM-CSF) termelésének és a CD4 és CD8 pozitív T sejtek cytotoxikus aktivitásának és proliferációjának csökkentését jelenti. Az indirekt hatás a regulatív sejtpopulációkon, keresztül érvényesül, a D-vitamin-hatás ezen sejtek számának növekedését és funkciójának fokozódását idézi elő. 1,25(OH)₂D₃-vitamin hiányában a regulatorikus T sejtek száma és funkciója csökken, ami megnöveli az autoimmun betegségek kialakulásának veszélyét. Az 1,25(OH)₂D₃ gátolja a B-sejtek, differenciálódását, plazmasejtté való átalakulását, immunglobulin termelését és a B-memóriasejtek kialakulását. A B sejtekben jelen lévő 1 α -hidroxiláz (CYP 27b1) gén lehetővé teszi a 25OHD₃ kalcitriollá való átalakítását, ezzel az D₃ vitamin autokrin hatását. Összességében elmondható, hogy kalcitriol a veleszületett és az adaptív immunitás sejtjeire egyaránt hatva az infektív ágensek elleni védelem tényezőinek stimulálása mellett az immunrendszert tolerogén irányba tereli, ezzel a passzív és aktív immuntolerancia fenntartásában is szerepet játszik.

Az D3 vitamin hatásának elmaradását számos immunbetegséggel hozták már összefüggésbe, a D3 vitamin pótlás hatásait pedig kísérletes állatmodellekben és humán vizsgálatokban egyaránt tanulmányozták. A sclerosis multiplex állatmodelljében, a kísérletes allergiás encephalitisben a kalcitriol gátolta a myelin antigénekkal szembeni specifikus cytotoxikus hatású Th1-es típusú sejteknek a kialakulását és fokozta a tolerogén dendritikus sejtek és Treg sejtek IL-10 termelését. A D3 vitamin adagolása sclerosis multiplexes betegekben csökkentette a relapsusok gyakoriságát, a betegség kialakulásának valószínűségét valamint a koponya MR-en látható léziók számát is. Populációs szintű vizsgálatok igazolták, hogy a szuboptimális D3 vitamin ellátottság fokozza az sclerosis multiplex kialakulásának valószínűségét.

IBD állatmodelljeiben (IL-10 knock-out egerek, trinitrobenzol-szulfonsavval kezelt egerek) a diétával vagy intraperitoneálisan adott kalcitriol kivédi az gyulladásos tüneteket, illetve a boholyhám regenerációját idézi elő. Megfigyeléses vizsgálatok adatai szerint az IBD-k incidenciája fordított összefüggésben van a szérumban 25OHD3 szintjével. Az aktív D3 vitamin a Th2 és Treg sejtek aktivitásának növelésével és a monocyták aktivitásának csökkentésével csökkenti az IBD aktivitását.

Az 1-es típusú diabetes mellitus állatmodelljében a NOD egerekben az insulitis D-vitamin-kezeléssel megelőzhető. Az alacsonyabb 25OHD3 szintű egyének esélye az 1. típusú diabetes mellitusra szignifikánsan magasabb, az anyai D3 vitamin pótlás csökkenti a betegség kialakulásának esélyét csökkenti a megszületett utódokban. A 2-es típusú diabetes mellitusos betegekben D-vitamin-hiány fokozta, a D3 vitamin pótlása pedig csökkentette az inzulinrezisztenciát.

Az RA legszélesebb körben használt állatmodelljében, a kollagén indukált arthritisben az 1,25(OH)₂D₃-vitamin-kezeléssel meg lehetett előzni az arthritis kialakulását. Megfigyelések szerint az alacsony D-vitamin-szint az RA magasabb incidenciával és a betegség fokozottabb aktivitásával függ össze, a szérumban 25(OH)D-vitamin szintje fordítottan korrelál a DAS28 értékkel, aktivált D3 vitamin adása pedig csökkenti a betegség aktivitását.

Az SLE egérmodelljében az állatoknak adott D3 vitamin analóg megnyújtja az élettartamot, csökkenti bőrtüneteket, a proteinuriát, a renalis arteritist, és a térdízület arthritisét. Az alacsony 25OHD3 szint több tanulmány szerint az SLE kialakulásának nagyobb esélyével, magasabb betegség aktivitással (leginkább a veseérintettséggel és fotoszenzitív bőrtünetekkel) jár együtt.

A psoriasis vulgaris (Ps) és az arthritis psoriatica (PsA) pathogenesise és kimenetele különösen szoros összefüggést mutat a D3 vitamin hatásával. A kalcitriol immunmoduláns aktivitást fejt ki a bőrt infiltráló lymphocytákra (gátolja a Th1, Th17 proliferációt, fokozza a Treg sejtek számát és aktivitását) és Langerhans sejtekre, valamint szerepet játszik a bőr barrier funkciójának megőrzésében. Mindezek mellett a D3 vitamin hatása elősegíti a bőrben lévő monocytoid és plazmocytoid dendritikus sejtek számának és aktivitásának csökkenését, a tolerogén dendritikus sejtek kifejlődését. Azt is kimutatták, hogy az 1,25 (OH)₂D₃ vitamin fokozza a bőrben a dendritikus sejtek apoptózist és IL-10 termelését, összességében pedig csökkenti a dendritikus sejttől függő T sejt aktivációt.

A bőr felületén lokálisan alkalmazva a D3 vitamin derivátumok (takalcitol, kalcipotriol és maxakalcitol) dóziszfüggő módon csökkentik a Langerhans sejtek proliferációját és antigén prezentáló funkcióját, fokozzák a keratinocyták terminális differenciálódását és csökkenti a keratinocyták proliferációját.

Amint az fentebb már említésre került, a világszerte járványszerű méreteket öltő inadekvát D3 vitamin ellátottság fényében egyre gyakrabban merül fel a D3 vitaminhiány pathogenetikai szerepe az immunmediált kórképek, köztük a Ps és PsA kialakulásában. Több közlemény adatai támasztották alá a negatív összefüggést a Ps betegek D3 vitamin statusa és a betegség súlyossága között. Egy másik vizsgálatban a D3 vitamin szérumszintje valamint a CRP érték és a betegek testtömeg indexe fordítottan korrelált egymással, a 27 feletti BMI pedig fokozott rizikót jelentett a D3 vitamin hiány kialakulására. Továbbmenve a Ps betegek perifériás vérében található regulatórikus T sejtek százalékos aránya pozitívan, a PASI score pedig negatívan korrelált a betegek D3 vitamin ellátottságával.

A hazai Ps/PsA betegek D3 vitamin ellátottságának ismerete többféle okból fontos: egyrészt a D3 vitamin valódi vagy funkcionális hiánya fokozza a csontvesztésre és törésre való hajlamot, másrészt rizikótényező egyéb társbetegségek kialakulására (diabetes, cardiovasculáris betegség, metabolikus szindróma, immunmediált kórképek).

A D3 vitaminnak a bőrre és az ízületi betegségekre gyakorolt immunmoduláns hatását figyelembe véve logikusnak tűnik, hogy az orális D3 vitaminnal vagy aktivált D vitamin származékokkal való kezelésnek lehet szerepe a psoriasis/PsA terápiájában, ehhez képest meglepően kevés adat lelhető fel erről a kérdéssel az irodalomban.

I.3. KOMORBIDITÁSOK ÉS A TNF GÁTLÓK CARDIÁLIS HATÁSAINAK VIZSGÁLATA PSORIASISBAN

I.3.1. Komorbiditások korai és késői kezdetű psoriasisban

A Ps-ról rendelkezésre álló tudásunk bővülésével együtt a betegségről alkotott véleményünk is változóban van. Vannak olyan vélemények, melyek szerint valójában egy olyan klinikai tünetegyüttesről beszélünk (Ps betegség), melynek a bőrtünetek csak az egyik megnyilvánulási formáját jelentik, a többi, ugyanazon betegben egyszerre vagy időben egymást követő tünet lényegében extracutan manifesztációként fogható fel. Az mindenesetre bizonyos, hogy a Ps, illetve elsősorban annak is a súlyosabb formái számos egyéb betegséggel társulnak. Ezen társulások egy részéről feltételezhető, hogy a közös genetikai hajlammal és közös pathogenetikai tényezőkkel függenek össze. Ezek az úgynevezett klasszikus komorbiditások (arthritis psoriatica /PsA/, gyulladásos bélbetegségek, uveitis). Más komorbiditásokat a betegség miatti megváltozott életmóddal környezeti faktorokkal, a bőrtünetek okozta stresszel hozzuk összefüggésbe (obezitás, dohányzás, alkoholizmus, pszichológiai/psychiatriai kórképek). Ismét más társuló betegségek háttere ismeretlen, de feltételezhetően összefüggnek a PsO terápiájával (cardiovasculáris betegségek/atherosclerosis, hypertonia, diabetes, dyslipidaemia, a vesefunkció zavar, hepatopathia, daganatok és infekciók).

A pikkelysömörhöz leggyakrabban társuló PsA gyakorisága a teljes populációra nézve 0,3-1% és a pikkelysömörben szenvedők 2–42%-ában alakul ki, bár a diagnosztikus kritériumoktól függően ettől eltérő számok is napvilágot láttak. Az esetek körülbelül 80%-ában a bőrtünetek megjelenése átlagosan 10 évvel megelőzi az ízületi tüneteket, 10-15 %-ban egyszerre jelentkeznek és ritkábban (3-15%) az ízületi tünetek jelentkeznek előbb. Az évek óta tankönyvi adat, hogy PsA kifejlődésére hajlamosít a bőrtünetek súlyossága és hosszú fennállási ideje, de egy több mint tíz évvel ezelőtti tanulmány adatai szerint a legnagyobb rizikót a túlsúly, a körmök, a hajas fejbőr és a hajlati érintettség jelenti. A mai is kiterjedten használt Moll és Wright-féle kritérium

rendszer szerint PsA állapítható meg, ha a betegben nem mutatható ki a reumatoid faktor (RF), psoriasis van és az alább leírtak közül legalább egy klinikai tünetegyüttessel jellemezhető az alábbi öt közül: 1) oligoarthritis (<5 nyomásérzékeny és duzzadt ízület) aszimmetrikus megjelenéssel, 2) polyartikuláris arthritis, 3) distalis interphalangealis (DIP) ízületi érintettség, 4) spondylitis és 5) arthritis mutilans. A jelenleg legszélesebb körben használt CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis study group) kritérium rendszer szerint PsA diagnosztizálható amennyiben egyértelmű gyulladásos érintettség tünetei állnak fenn az ízületekben, a gerincen vagy az ín tapadási helyeken és legalább 3 pontot elér a következők közül: jelenleg is észlelhető Ps (2 pont), anamnesztikusan Ps (1 pont), Ps az első vagy másodfokú rokonban (1 pont), típusos körömtünet (1 pont), RF negativitás (1 pont), dactylitis (1 pont), juxtaartikuláris csont újdonszerű képződés Rtg jelei a kéz és/vagy láb felvételeken (1 pont). A PsA kialakulása gyakoribb bizonyos HLA és egyéb gén allélek hordozóiban (HLA-B13, B-17, B-27, B-38, B-39, HLA-Cw6, a MICA-9 gén, a TNF α /c1d3, a CARD-15 gén), sőt bizonyos génekkel a betegség típusa (DR4-polyarthritis, B27-sacroileitis) és kifizetése (DR4, TNFA-309-erózió) is összefüggésbe hozható.

Ps betegekben gyulladásos bélbetegségek gyakrabban fordulnak elő az átlagpopulációval összehasonlítva, 2013-as adatok szerint psoriasisos nőknek 3,86 szoros (95% CI 2,23-6,67) esélye volt Crohn betegség együttes előfordulására.

A csak bőrtünetekkel rendelkező Ps betegekben az uveitis prevalenciáját 2%-nak találták, a pustulosus psoriasisban és a HLA-B27 pozitív betegekben gyakoribb volt a betegség. A PsA-val szövődött esetekben 7,1%-os prevalenciát észleltek, itt az uveitis a conjunctivitis után a második leggyakoribb szemészeti manifesztációnak bizonyult.

Az alkoholizmus és az alkoholos májcirrhosis prevalenciája a Ps betegek között, szemben a más bőrgyógyászati betegségben szenvedők között 2%-os előfordulási aránnyal. Emellett az alkohol fogyasztás mértéke irodalmi adatok szerint összefügg a psoriasis súlyosságával is. A dohányzók aránya kiugróan magas Ps betegekben, különösen a pustulosus formában szenvedők között. Fordított összefüggés is létezik: dohányzó betegekben a pustulosus psoriasis kialakulása 5,3x gyakrabban várható, mint a nem dohányzóknál.

A kardiovaszkuláris (CV) betegségek, az atherosclerosis és ezek egyéb rizikófaktorai (elhízás, magas vérnyomás, diabetes, lipidanyagcsere zavarok) szintén gyakoribbak a psoriasisos betegek között, de a Ps betegek CV rizikója klasszikus Framingham-féle rizikó hagyományos rizikófaktoroktól függetlenül is fokozott, ez a rizikó tovább nő a Ps súlyosságával és a bőrtünetek fennállási idejével arányosan. Ennek alapján valószínűsíthető, hogy Ps a súlyos kardiovaszkuláris adverbis szövődmények (szívinfarktus, stroke, kardiovaszkuláris halálozás) önálló rizikófaktor. A súlyos Ps megléte egyes adatok szerint 53%-os relatív és 6,2%-os abszolút rizikó fokozódást jelent a major kardiovaszkuláris események szempontjából a korban, nemben illesztett, nem psoriasisos populációhoz képest. Több kutatócsoport is arra a következtetésre jutott, hogy a súlyos Ps CV kockázat növelő hatásának mértéke megközelíti a diabetes mellitusét. Az elmúlt évtizedben számos hasonlóságot mutattak ki a Ps és az atherosclerosis folyamata között. A bőrben zajló folyamatokat vezérlő sejtek (Th1, Th17, DC), a vezető citokinek (IFN- γ , IFN- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-23, IL-17, növekedési/angiogén faktorok) és vezető pathogenetikai motívumok (gyulladásos milieu, aktivált immunsejtek migrációja, angiogenesis, endothel aktiváció) hasonlóak a psoriasisos laesiókban és az atherosclerotikus plakkokban, a szervezetnek a Ps által fenntartott szisztémás

proinflammatorikus státusza elősegíti a vulnerábilis atherosclerotikus plakkok létrejöttét. Ezt azok az adatok is alátámasztani látszanak, melyek szerint a kardiovasculáris szempontból tünetmentes Ps és PsA betegekben már kimutatható a szubklinikus kardiovasculáris betegség (atherosclerosis, carotis intima-média távolság, endothel diszfunkció, echocardiográfiás eltérések) valamely típusa, sőt súlyos bőrtünet mellett ez már fiatal korban is előfordulhat.

A Ps gyakran jár önértékelési zavarokkal, izolálódásra való hajlammal, hangulatzavarokkal (ez utóbbiak a betegek 62%-ában előfordulnak), ezen belül a szorongás, depresszió és az öngyilkossági hajlam gyakoribb a psoriasisos betegek között. A Ps betegnek 1,39-szer nagyobb eséllyel alakul ki depressziója és 1,31-szer nagyobb eséllyel fog szorongani, mint a hasonló korú és nemű társai, különösen igaz ez súlyos bőrtünetek esetén.

Az obezitásnak a Ps betegek közötti fokozott gyakoriságát számos keresztmetszeti és eset-kontroll tanulmány bizonyította, köztük egy svéd vizsgálat ahol 159 200 egyént követtek több mint 10 éven át, sőt úgy tűnik, hogy a Ps és az obesitas okozati kapcsolata oda-vissza érvényes. A Ps maga hajlamosít elhízásra: a Ps betegek elhízásra való esélye a korban és nemben illesztett nem psoriasisos egyénekhez képest 1,66, súlyos Ps esetén az esélyhányados 2,23-ra nő, ugyanakkor a túlsúly is hajlamosít Ps kialakulására és a bőrtünetek súlyosbodására is. Egy norvég követéses vizsgálat azt találta, hogy a mennyiben a BMI 2,5kg/m²-tel emelkedik a Ps esélyhányadosa 8%-kal növekszik és 25 éves kor fölött akár 90%-kal is növelte a középkorúakban a pikkelysömör rizikóját

A hypertonia szignifikánsan gyakoribb a Ps betegek között, mint a hasonló korú és nemű nem psoriasisos populációban, a Ps fennállása 1,58-szeres rizikót jelent a hypertonia kialakulására nézve, az esély hányados annál nagyobb, minél kifejezettebbek a betegek bőrtünetei. Mindemellett az is igazolódni látszik, hogy a hypertonia súlyosabb és nehezebben kontrollálható a Ps betegekben a kontroll populációval összehasonlítva és a nehezen beállítható hypertonia valószínűsége összefügg a bőrtünetek súlyosságával.

A Ps hajlamosít a diabetes kialakulására is, egy 2013-ban elvégzett kiterjedt metaanalízis szerint a betegség jelenléte 1,59-szeres rizikót jelent a II. típusú diabetes (T2DM) kialakulására nézve. Prospektív vizsgálatok ugyanezt igazolták, sőt azt is kimutatták, hogy a Ps meglétén túl annak súlyossága is befolyásolja a T2DM kialakulásának esélyét, sőt a diabetes okozta mikro-és makrovaszkuláris szövődmények gyakoribbak a psoriasisos mint a nem psoriasisos T2DM betegek esetében és a minél súlyosabbak a bőrtünetek annál gyakoribbak a diabeteshez köthető szövődmények is.

Azt a klinikai tapasztalatot, miszerint a dyslipidaemia gyakoribb a Ps betegekben, mint a korban és nemben illesztett kontrollokban ma már a megfigyeléses vizsgálatok is alátámasztani látszanak, vannak adatok akár 60% feletti prevalenciáról is. Egyes metaanalízisek a lipidparaméterek eltéréseinek esélyhányadosát (OR) összességében 1,04-5,55 közötti értékre teszik, a súlyosabb bőrtünetekkel jellemezhető betegekben nagyobb a dyslipidaemia gyakorisága is (OR: 1,36-5,55). Mindezek alapján nem meglepő, hogy a fenti tényezők együttes fennállását (centrális elhízás, hypertonia, inzulin rezisztencia és dyslipidaemia) jelentő metabolikus szindróma is összességében 2,26-szor gyakoribb psoriasisban, valamint korrelál a bőrtünetek súlyosságával.

A nem alkoholos zsírmáj (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) különféle megnyilvánulásait (a kis kiterjedésű steatosistól a nem alkoholos steatohepatitisig) manapság a metabolikus szindróma hepatikus

manifesztációinak tartjuk. A NAFLD relatív rizikója Ps betegekben 2,15-szörös, prevalenciája pedig 17-60%, ami a metabolikus szindróma szintén magas prevalenciájával együtt logikus következménynek tartható.

A Ps és veseműködés elégtelenségének kapcsolatát több mint 10 éve vetették fel először. Nagy beteganyagot feldolgozó kohorsz vizsgálatok adatai szerint a súlyos psoriasisos beteg négyszer valószínűbben hal meg nem hipertenzív eredetű veseelégtelenség miatt. Egyes vizsgálok a Ps fennállásának tényét a korra, nemre, BMI-re, hypertoniára, hyperlipidaemiára és a beteg által szedett nephrotoxikus gyógyszerekre való korrekciót követően is önálló rizikófaktoraként találták a krónikus és végstádiumú vesebetegségre nézve.

A daganatos betegségek és a Ps kapcsoltságának kérdése nehezen vizsgálható, leginkább a potenciális zavaró tényezők (BMI, dohányzás, alkohol, légszennyezés, háttérsugárzás, szedett gyógyszerek) torzító hatása miatt. Ettől függetlenül feltételezhető, hogy a Ps és annak is elsősorban a súlyos formái magasabb daganatos rizikóval járnak, leginkább a légúti, húgyúti, máj, hasnyálmirigy daganatok és a lymphomák esetében vannak ezt alátámasztó adatok. Nagyobb (1,3-2-szeres) daganat rizikót mutattak olyan betegeknek is, akik nem részesültek immunszuppresszív kezelésben.

Egyre inkább konszenzus kezd körvonalazódni abban a tekintetben, hogy a Ps tovább csoportosítható a betegség kezdetekori életkor alapján korai és késői kezdetű formákra. Henseler és Christophers a betöltött 40. életévnél javasolta meghúzni a határt a két csoport között. A 40 év alatti életkorban kezdődő (fiatalkori) betegség esetén lényegesen gyakoribb a családi halmozódás, a HLA-Cw*0602 pozitivitás és a hullámzó betegség lefolyás, míg az idősebb kori forma benignusabb és konstansabb lefolyású. Egyes vizsgálok (szintén 40 éves kornál meghúzva a korai-késői betegség közötti határvonalat) immunocytokémiai módszerrel a korai kezdetű psoriasisban jelentősebb lymphocytás infiltrációt és magasabb Th/Tc arányt találtak a betegek psoriasisos plakkjaiban.

I.3.2. A TNF gátlók kardiális hatásairól

A gyulladásos és szeptikus állapotokban vezető halálok a szívelégtelenség és az akcelerált atherosclerosis. Az a megfigyelés, hogy ezekben a betegségekben konzekvensen magas a szisztémás TNF α szint, már évtizedekkel ezelőtt arra indította a kutatókat, hogy vizsgálják a TNF α szívhatásait. Ezzel részben összefüggésben kiderült ki, hogy egyébként a súlyos pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegekben is magasabb a myocardiumban és a szérumban a TNF- α szint, sőt a TNF- α szint emelkedésének mértéke a kamrafunkció csökkenésének mértékével és a mortalitási rátával is összefügg. Emlős szívizomsejtre a TNF- α negatív inotróp, myocardium hypertrophiát, apoptózist, interstitialis sejt infiltrációt és fibrózist fokozó hatást gyakorol. Ennek eredményeképpen a TNF- α csökkenti az ejekciós frakciót (EF) valamint a B1 adrenerg ingerekre adott választ, és fokozza a pitvari natriuretikus faktor (ANF) termelődését a szívizomban, végső soron pedig elősegíti a myocardialis remodellinget. Az is évtizedek óta ismert, hogy a gyulladásos ízületi betegségek prototípusának számító RA-ban a betegség kialakulásának fontos pathogenetikai tényezője a TNF- α . Ennek fényében nem meglepő, hogy fej-fej mellett indultak el a TNF- α gátlókkal kapcsolatos vizsgálatok reumatoid arthritisben és pangásos szívelégtelenségben. Az első eredmények mindkét betegséggel kapcsolatban 1999-ben láttak napvilágot, de a TNF- α gátlók további sorsa egészen másképpen alakult a két betegségben. Míg az RA

kezelésében a TNF- α gátló kezelés forradalmi áttörést jelentett, addig a szívelégtelenség kezelésében elkeserítő eredményeket hozott. Bár az első, etanecsepttel végzett vizsgálat némi javulást is kimutatott a kardiálisan dekompenzált betegekben, az ezt követő, nagyobb beteganyagban végzett vizsgálatok nem igazoltak a placebótól eltérő hatást. A kardiális végpontokra tervezett vizsgálatok közül az etanercepttel végzett RENEWAL (RENAISSANCE és RECOVER), az infliximabbal végzett ATTACH vizsgálat érdemben nem befolyásolta a szívelégtelenséget, sőt a kardiális halálozást kismértékben növelte és a kardiális státuszt rontotta a TNF- α gátló kezelés, bár hozzá kell tennünk, hogy az alkalmazott dózisok jelentősen meghaladták a jelenleg ajánlott dózisokat.

A gyulladásos reumatológiai betegségek kezelésében alkalmazott TNF- α gátlók szívhatásait számos tanulmány elemezte. A korai retrospektív vizsgálatok jó részét RA-s betegekben végezték. Ezek többségében a friss kezdetű szívelégtelenség fokozódását, illetve már meglévő szívelégtelenség romlását és a kardiális halálozás esélyének jelentős fokozódását találták a TNF- α gátló kezelés mellett. Részben ezen korai vizsgálatok eredményei alapján terjedt el az a meglehetősen óvatos állásfoglalás, mely szerint a biológiai terápia csak kardiális szempontból egészséges, de legfeljebb II. stádiumú kardiális dekompenzációban szenvedő betegeknek adható. Ezt követően számos megfigyeléses vizsgálat adatai láttak napvilágot, köztük olyan nagy regiszterek adatai is mint a német biológiai terápiás regiszter (RABBIT). Ez utóbbi adatait feldolgozva sem az új kezdetű szívelégtelenség incidenciáját, sem a már fennálló dekompenzáció romlását tekintve nem mutattak fokozott rizikót a TNF- α gátlókkal kezelt betegek a kismolekulájú szereket használó betegekkel összehasonlítva, sőt inkább kedvező hatásokat figyeltek meg. Egy, a Cochrane adatbázisban publikált metaanalízis nemcsak, hogy nem mutatott ki emelkedett szívelégtelenség rizikót a TNF- α gátlókkal kezelt betegekben, de a kontrollokkal összehasonlítva még alacsonyabbnak is találta a dekompenzáció kialakulásának, illetve a meglévő tünetek romlásának esélyét (OR=0,69).

Évek óta ismert, hogy a magas keringő TNF- α szint rontja az endothel funkciót, csökkentve a nitrogén oxid szintetáz expressziót és NF- κ B aktivációt kiváltva, valamint a reaktív oxigén gyökök termelését fokozva az endothel sejtekben. A TNF- α gátlók endothel funkciót javító hatásáról számos közlemény látott napvilágot, köztük magyar munkacsoportok is közöltek adatokat. Arra vonatkozóan, hogy az egyébként kardiális szempontból tünetmentes, de súlyos psoriasisuk miatt TNF- α gátlót kapókban a TNF gátlás hogyan befolyásolja a szívfunkciókat, kevés adat van az irodalomban. Egy 1980-2012 közötti időszakot és 2261 beteg adatait feldolgozó metaanalízis szerint Ps és PsA betegekben a különféle endothel funkciókat (PWV, FMD, nitrát indukált vasodilatáció, carotis intima-média vastagság, stiffness indexek) vizsgáló tanulmányok jelentős részében az endothel funkciók javulását mutatták ki TNF- α gátló kezelés mellett.

I.4. A SZOROS KONTROLL ELVÉNEK ALKALMAZÁSA AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉBEN

Az osteoporosis a fejlett világ országainak egyre jelentősebb közegészségügyi problémájává válik, epidemiológiai vizsgálatok eredményei alapján ma a világon hozzávetőleg 200 millió osteoporosisos ember él. Hazánkban az osteoporosis országos prevalenciája az ötven év feletti nőknél 32,3%-nak, férfiaknál 23,6%-nak bizonyult. Ez számokban kifejezve azt jelenti, hogy a betegség Magyarországon mintegy 600 000 nőt és több,

mint 300 000 férfit érint. A betegség legrettegettebb szövődménye törés, mely nemcsak a betegek életminőségét, de élettartamát is csökkenti. Az osteoporosisnak, mint krónikus és – a még törésen át nem esett betegnél – tünetmentes betegség terápiájának csak az egyik oldala a hatékony gyógyszerek kifejlesztése. Legalább ilyen fontos a betegek terápiás adherenciája, mely a leggyakrabban alkalmazott orális szerek esetén meglepően alacsony. Egy 2001-ben publikált tanulmány adatai szerint más, krónikus betegségekkel (daganatok ischaemiás szívbetegség, epilepszia, diabetes mellitus, pszichiátriai kórképek) összehasonlítva a compliance az osteoporosisos betegekben a legalacsonyabb, összességében 45%-os. McCombs és mtsai adatai szerint a betegek átlagos perzisztenciája az orális biszfoszfonátot szedőkben 245 nap, a raloxifent szedőkben 221 nap, az ösztrogént szedőkben 262 nap volt. A terápiás fegyelem fontosságát jelzi, hogy egy 2004-ben publikált 11 252 nőt vizsgáló tanulmány adatai szerint, a megfelelő compliance-ű (az előírt gyógyszeradag legalább 80%-át beszedő) betegek esetében a kétéves törésprevalencia 16%-kal volt alacsonyabb, mint a non-compliant egyénekben. A terápiás fegyelem egy másik tanulmány adatai szerint pozitívan korrelál az egy év alatt elért csípőn mért csont denzitás (BMD-bone mineral density) növekedéssel és negatívan korrelál a resorpciós markerek szintjével. Az antiresorptív terápiának a csontanyagcsere biokémiai markereinek változásán alapuló monitorozásának ötlete már évtizedekkel ezelőtt felvetődött, de az intraindividuális variációk és standardizált mérési módszerek hiánya hosszú időn át hátráltatta ennek gyakorlati elterjedését. Tekintve, hogy az osteoporosisos betegek nem jelentéktelen hányada nem reagál az adekvát biszfoszfonát kezelésre és az egyidejűleg alkalmazott megfelelő kalcium és D3-vitamin pótlásra, jogos az igény olyan módszerek kifejlesztésére, amelyek rövid idő alatt képesek jelezni az antiresorptív kezelés hatását vagy hatástalanságát. Kim és mtsai adatai szerint a csontanyagcsere biokémiai markereinek (BTM) meghatározása, leginkább az I. típusú kollagén N terminális telopeptid szintjének a vizeletben mért csökkenése prediktív értékkel bírt az antiresorptív szerek BMD-t növelő hatására nézve. Reginster és mtsai az irodalmi adatokat áttekintve arra a következtetésre jutottak, hogy a BTM változások követésének jelentős szerepe lehet az antiporotikus terápia monitorozásában, Delmas és mtsai pedig a rendszeres időnként elvégzett BTM ellenőrzések terápiás fegyelmet növelő hatását mutatták ki osteoporosisos betegekben. Ezek az eredmények vezettek oda, hogy egyre több szakmai társaság támogatja a rendszeres BTM meghatározást, mint az antiporotikus kezelés hatékonyságát mutató, és a betegek compliance-ének javításában is felhasználható módszert, sőt a jelenleg széles körben elterjedt törési rizikó becslési módszerbe (fracture assesment tool, FRAX) való beépítésük lehetősége is felmerült. Az osteoporosisos betegek nagy száma és a hazai ellátó rendszer túlterheltsége miatt elfogadott az a gyakorlat, hogy a gondozásba vett betegek számára az osteológiában jártas szakorvos a gyógyszerelésre nézve fél-egy évre szóló javaslatot ír a családorvos számára és csak a kontroll denzitometriás vizsgálatra rendeli vissza a beteget bő egy év eltelte után.

II. CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálataink során az egyes témakörökben a következő kérdésekre kerestünk választ:

II.1. IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

II.1.1. Gyulladás-szcintigráfiás vizsgálatok reumatológiai kórképekben

II.1.1.1. A progresszív szisztémás sclerosisos betegek szívizom-érintettségének myocardium Ga-67-citrát szcintigráfiás vizsgálata

- o Ssc betegekben Gallium-67 citráttal végzett gyulladás-szcintigráfiás vizsgálat alkalmazásával kimutatható-e a myocardium gyulladásos érintettsége?
- o szcintigráfiás pozitivitás összefüggésbe hozható-e a betegek klinikai vagy laboratóriumi jellegzetességeivel?

II.1.1.2. Reumatoid arthritises betegek leukocyta ízületi szcintigráfiás vizsgálata

- o a Tc-99m HMPAO jelzett leukocyta szcintigráfia alkalmas-e a synovitis képi megjelenítésére?
- o a Tc-99m HMPAO jelzett leukocyta szcintigráfia során kapott radiofarmakon felvétel mértékét kvantifikálva és számszerűleg kifejezve van-e összefüggés az általunk képzett szcintigráfiás index és a DAS44 között?
- o Tc99m jelzett antigranulocyta szcintigráfiás vizsgálatnak van-e prognosztikai értéke a betegség későbbi kifizására, elsősorban az eróziók kialakulására nézve?

II.1.2. Tc99m DTPA nyelőcső-szcintigráfiás vizsgálatok reumatológiai kórképekben

- o MCTD-ben szenvedő betegek nyelőcső motilitászavarai kimutathatók-e nyelőcső szcintigráfiás vizsgálattal?
- o MCTD-ben a szcintigráfiás pozitivitás pedig összefügg-e a betegek klinikai/laboratóriumi adataival?
- o UCTD-ben milyen a szcintigráfiás vizsgálattal kimutatható nyelőcső érintettség előfordulási gyakorisága?
- o UCTD-ben a szcintigráfiás és klinikai/laboratóriumi leletek között kimutatható-e összefüggés?
- o UCTD-ben a nyelőcső szcintigráfiának van-e prediktív értéke a betegség későbbi kifizására?

II.2. A D3 VITAMIN ELLÁTOTTSÁG ÉS A D3 VITAMIN HATÁS VIZSGÁLATA OSTEOPOROSISBAN ÉS IMMUNMEDIÁLT REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

II.2.1. A D3 vitamin ellátottság és hatás vizsgálata osteoporosisban

II.2.1.1. A biszfoszfonát rezisztencia áttörése alfacalcidol alkalmazásával

- o a biszfoszfonát+Ca+konvencionális D3 vitamin terápiára nem reagáló betegeknél a D3 vitamint alfacalcidolra cserélve észlelhető-e BMD növekedés -azaz áttörhető-e a biszfoszfonát rezisztencia?
- o milyen a biszfoszfonát kezelésre nem reagáló betegekben a D3 hypovitaminózis gyakorisága?
- o alfacalcidol adása okoz-e változást a biokémiai markerekben?

II.2.1.2. A szekunder hyperparathyreosis hatása a biszfoszfonát kezelés effektivitására

- o milyen gyakori a szekunder hyperparathyreosis (D3 hypovitaminózis) gyakorisága a frissen gondozásba vett osteoporosisos betegekben?
- o a gondozásba vételkor a PTH szint befolyásolja-e az antiporotikus kezelés (biszfoszfonát) hatását?
- o meghatározható-e olyan határérték, melyet meghaladó PTH szint negatív hatást gyakorol a biszfoszfonát kezelés hatékonyságára?

II.2.2. A D3 vitamin ellátottság és a D3 vitamin hatás vizsgálata immunmediált reumatológiai kórképekben

III.2.2.1. Az alfacalcidol klinikai és immunológiai hatásainak vizsgálata arthritis psoriaticában

- o a szisztémás alfacalcidol kezelésnek van-e laboratóriumi módszerekkel kimutatható immunmoduláns hatása PsA-ban szenvedő betegekben?
- o a szisztémás alfacalcidol kezelés mellett megfigyelhető-e érdemi változás a PsA betegek ízületi és bőrtüneteiben?
- o az alfacalcidol kezelés okoz-e szignifikáns változást a szérum kalcium szintben vagy a vizelet kalcium ürítésben?

II.2.2.2. D3 vitamin szintek és csontdenzitás, psoriasisban és arthritis psoriaticában szenvedő betegekben

- o Psoriasisban/PsA-ban szenvedő betegekben milyen az inadekvát D vitamin status gyakorisága?
- o Milyen gyakori a fent említett populációban a csökkent csontdenzitás?
- o Van-e összefüggés a betegek D3 vitamin statusa és az alapbetegségre jellemző klinikai/laboratóriumi paraméterek között?

II.3. KOMORBIDITÁSOK ÉS A TNF GÁTLÓK CARDIÁLIS HATÁSAINAK VIZSGÁLATA PSORIASISBAN

II.3.1. Komorbiditások korai és késői kezdetű psoriasisban

- o van-e különbség a korai és késői kezdetű Ps között a betegségsspecifikus jellemzők és a komorbiditások tekintetében?

II.3.2. A TNF gátlók kardiális hatásainak vizsgálata psoriasisban

- o van-e különbség a kardiális szempontból tünetmentes Ps betegek és a korban és nemből illesztett kontroll csoport kardiális funkciói között?
- o tartós TNF gátló kezelés befolyásolja-e a szubklinikus kardiovaszkuláris betegség jellemzőit?

II.4. A SZOROS KONTROLL ELVÉNEK ALKALMAZÁSA AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉBEN

- o van-e különbség a szoros kontroll alatt lévő és célértékek alapján kezelt betegek és a rutin kezelési csoport BMD változásaiban?
- o van-e különbség a két csoport betegek között a követési idő alatt bekövetkezett csonttörések számában?
- o a szoros kontroll elvének alkalmazása hogyan jelenik meg a követési periódusban a kezelőorvos által javasolt gyógyszerkezelések szintjén?

III. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

III.1. IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

III.1.1. Gyulladás szcintigráfias vizsgálatok reumatológiai kórképekben

III.1.1.1. A progresszív szisztémás sclerosisos betegek szívizom-érintettségének myocardium Ga-67-citrát szcintigráfias vizsgálata

Betegek

Random módon válogatott, a DEOEC III.sz. Belgyógyászati Klinikájának speciális szakrendelése által gondozott 16 Ssc beteg esetén került sor a vizsgálatra, valamennyi megfelelt a Ssc 1980-as ACR és 2013-as ACR/EULAR diagnosztikai kritériumainak. Minden beteg kórelőzményét részletesen elemeztük, komplett fizikális vizsgálat, EKG, echocardiográfia, mellkasröntgen és kiterjedt laboratóriumi vizsgálatok mellett báriumos nyelőcső passzázs, Schirmer, valamint „break up” teszt, szialometria és bőrgyógyászati konzílium is történt. 12 beteg esetén szerepelt szívpanasz az anamnézisben, 5 esetben lehetett lezajlott pericarditisre utaló pericardium megvastagodást észlelni. Kilenc beteg kórtörténetében volt típusos anginának megfelelő retrosternális mellkasi fájdalom, ezen betegek közül 2 esetben a nyugalmi EKG vizsgálat, 1 esetben pedig terheléses EKG mutatott ischaemiára jellemző elváltozásokat. A fennmaradó 6 beteg közül a terheléses EKG vizsgálat negatív eredményt hozott 3 esetben, 3 betegnél pedig ergometriát polyarthrit és/vagy izomgyengeség miatt nem lehetett végezni.

Módszer

A szív gallium-67 szcintigráfias vizsgálata során a képalkotást 200 MBq gallium-67 citrát (Atomki, Debrecen) intravénás beadása után 72 órával végeztük nagylátószögű gammakamera (MB-9200, Gamma Művek) és közepes energiájú, párhuzamos furatú kollimátor alkalmazásával. Az első beteg esetén egycsatornás (185 keV, 20%-os ablak) adatgyűjtést végeztünk 15 percig vagy 400 000 beütésszámmig, ezt követően a nagyobb beütésszám és a rövidebb begyűjtési idő, valamint a jobb statisztika érdekében kétszatornás (185 keV, 20%-os ablak; és 93 keV, 15%-os ablak) adatgyűjtést alkalmaztunk 12 percig vagy 1 millió beütésszám eléréséig. 128x128-as képeket készítettünk, az adatfeldolgozást pedig a DIAG programrendszerrel végeztük. Mind a nyers, mind pedig a Metz-szűrt képeket értékeltük és a szív radiofarmakon felvételét a sternuméhoz viszonyítottuk. A képek értékelése „vakon”, a klinikai-laboratóriumi adatok ismerete nélkül történt. A szív radiofarmakon felvételét 1-től 4-ig terjedő skálán értékeltük a következőképpen: 1= a szív várható vetületében nincs, vagy csak alig észlelhető radiofarmakon felvétel; 2= határozott myocardialis radiofarmakon felvétel, mely a sternum aktivitását nem éri el; 3= a sternum aktivitását elérő myocardialis halmozás; 4= a sternumét meghaladó myocardialis aktivitás. A 2. fokozatú radiofarmakon felvételt gyengén pozitívnak, a 3. és 4. fokozatút pedig egyértelműen pozitívnak tekintettük. 18 korban illesztett, egyéb ok miatt Ga-67 szcintigráfiával vizsgált olyan beteg adatait használtuk kontrollként, akiknek anamnézisében szívpanasz nem szerepelt. A klinikai diagnózis 5 esetben Hodgkin kór, 4 esetben ismeretlen eredetű láz volt, valamint osteomyelitis, sarcoidosis, gluteális tályog, femurfej necrosis, krónikus cholecystitis, léptályog, vastagbél daganat, Burkitt lymphoma és periappendicularis tályog 1-1 esetben.

Minden beteg esetén a DEOEC Kardiológiai Klinikáján sor került echocardiográfias vizsgálatra is a szcintigráfias vizsgálat várható időpontja előtt egy héten belül. Azon betegeket, akiknél felmerült pericarditis

gyanúja, kizártuk a vizsgálatból. A vizsgálatokat Hitachi EUB 151 eszközzel végeztük, 3.5 MHz-es és Pedoff transducert használtunk, M mód, 2D és Doppler echocardiográfiát végeztünk. A következő paramétereket vizsgáltuk: szívfrekvencia, bal kamrai végszisztolés és végdiasztolés volumen (ESV, EDV), interventriculáris szeptum szisztolés és diasztolés vastagsága (IVS-ST, IVS-DT), a hátsó fal szisztolés és diasztolés vastagsága (PWST, PWDT) és a hátsó fal és a szeptum végszisztolés vastagsági rátája (PWESTH, IVSTH). Emellett mértük az aorta gyök átmérőjét (AOD), az aorta billentyű nyitási átmérőjét (AVD), bal pitvari átmérőt (LAD), az AOD/LAD arányt, a jobb kamrai átmérőt (RVD), és a pulmonális gyök átmérőjét (PRD). Ezen paramétereket M-mód echocardiográfiával, kétdimenziós hossz tengely nézetből származtattuk. Mindezek mellett a stroke volument (SV), az ejekciós frakciót (EF), a cardiac outputot (CO) és a frakcionális rövidülést (FS). A regurgitációt folyamatos hullámú Doppler módszerrel vizsgáltuk. A mitrális, tricuspidalis, aorta és pulmonális Doppler görbék alapján kiszámoltuk az átlagos áramlási sebességet (Vm), az átlagos nyomásgradienst (VmPp), az áramlási csúcssebességet (Vp), a csúcssebesség gradienst (VpPP), az ejekciós időt (ET), a csúcsidőt (PT). A mitralis és aorta Doppler görbéből kiszámoltuk diastolés funkciót jelző koradiastolés telődési csúcssebességet (E), a késődiastolés csúcssebességet (A), a két csúcssebesség hányadosát E/A, az E hullám akcelerációs és decelerációs időt (PT, DT), a csúcssebesség és a mitrális Doppler ejekciós időtartamának arányát (PT/MIET), ez utóbbi és a decelerációs idő arányát (MIET/DT), az aorta billentyű zárásától kezdődő és a mitrális E hullám kezdetéig tartó isovolumiás relaxációs időt (IVRT). Az echocardiográfiás vizsgálatokat ugyanaz a vizsgáló végezte minden beteg esetében az egyéb klinikai paraméterek ismerete nélkül.

A szcintigráfiás vizsgálattal pozitívnak minősített eseteket a DEOEC Radiológiai Klinikáján mellkasi MRI vizsgálatnak vetettük alá (Shimadzu SMT 100X, Japán) (1 TESLA), a mediastinális nyirokcsomó megnagyobbodás és pericarditis, mint potenciálisan álpozitivitást okozó állapotok kizárására. A vizsgálatot a beteg fekvő helyzetében testtekercs alkalmazása mellett végeztük. A szív mozgásával és pulzációjával kapcsolatos műtermékek kizárására kardiális kapuzást is alkalmaztunk. 10 mm-es vastagságú axiális és koronális metszeteket készítettünk a mellkas kimenetétől a diaphragma régióig T1 és T2 súlyozással kontrasztanyag alkalmazása nélkül. Kevesebb, mint 21 nap telt el a szcintigráfiás vizsgálat és az MRI között.

III.1.1.2. A reumatoid arthritises betegek leukocyta ízületi szcintigráfiás vizsgálata

III.1.1.2.1 A Reumatoid arthritis betegség aktivitásának Tc99m HMPAO leukocyta ízületi szcintigráfiás vizsgálata Betegek

Huszoney, a DEOEC I.sz. Belgyógyászati Klinikájának reumatológiai szakrendelése által gondozott, az ACR (és retrospektíve a 2010-es ACR/EULAR) diagnosztikus kritériumainak megfelelően definitív reumatoid arthritisben szenvedő beteget vizsgáltunk. Ezek között 18 férfi és 3 nőbeteg volt, az átlagos életkor a betegség megállapításakor $52,2 \pm 15,5$ év, a betegség fennállásának átlagos időtartama $8,35 \pm 8,54$ év volt. A legrövidebb fennállási idő 3 hónap, a leghosszabb pedig 29 év volt. Reumafaktor pozitivitást 62%-ban, reumás csomót 24%-ban, ANF pozitivitást 14%-ban észleltünk. A kezek és lábak összehasonlító röntgen vizsgálata a betegek 76%-ában igazolt eróziókat. Tíz beteg részesült szisztémás kortikoszteroid kezelésben a vizsgálat időpontjában.

Módszerek

A betegek klinikai és laboratóriumi adatait erre a célra rendszeresített adatlapon rögzítettük és értékeltük. Kiszámítottuk EULAR által 1996-ban validált négyváltozós Disease Activity Score-t (DAS-t).

A betegektől heparinizált fecskendőbe 50 ml vért vettünk a vizsgálat reggelén. A leukocytákat szeparáltuk, majd LEUCOSCINT kit-et (gyártó: FJCSSKI, Magyarország) használva Tc99m HMPAO-val jeleztük meg a gyártó által mellékelt használati utasításnak megfelelően. Az antikoagulánst és plazmaexpandert tartalmazó fecskendőbe levett 40-50 ml vér szobahőn való ülepítése utáni felülúszót centrifugáltuk, majd az üledékben lévő leukocyták életképességét tripánkék festékkel ellenőriztük. Amennyiben a sejtek több mint 90%-a viabilisnek bizonyult, 250-500 MBq aktivitású Tc99m HMPAO-t adtunk hozzá, majd szobahőn inkubáltuk. Ezt követően előzőleg félretett felülúszót hozzáadva ismét centrifugáltuk, majd a sejteket tartalmazó üledéket újra felülúszóban reszuszpendáltuk, megmértük az aktivitását és a jelzést követő 30 percen belül intravénásan visszainjektáljuk a betegnek. A jelzési hatások minden esetben 80% fölött voltak. A beadott radioaktivitást dózis-kalibrátorral megmértük, majd egy előzőleg a gamma-kamera-kollimátor rendszerre mért kalibrációs faktort felhasználva beütésszám/s-ra konvertáltuk. A Tc99m HMPAO jelzett leukocyták beadását követően 4 óra múlva statikus képeket készítettünk a kezekről, csuklókról könyökökről, csípőkről, térdéről, bokákról és lábokról. A képeket MB-9200 gamma kamera (Gamma Művek Magyarország) felhasználásával 128X128-as matrixokba gyűjtöttük addig, amíg el nem értük a 8 perc gyűjtési időt vagy a 600 000 beütésszámot.

A képeket részben (a) vizuálisan, szemi-quantitatív módon értékeltük, részben (b) kiszámoltuk az egyes régiók radiofarmakon felvételét. Ennek során a kezek és csuklók, valamint a bokák és lábak köré ROI-kat jelöltünk ki és az ott mért radiofarmakon felvétel mértékét a beadott aktivitás százalékában fejeztük ki (a Tc99m bomlásra korrigálva).

A regionális radiofarmakon felvétel fokát összegezve egy szummációs paramétert (kumulatív radiofarmakon felvételi index, CRI) képeztünk, melyet a beteg esetében kiszámolt DAS-sal vetettünk össze.

Tíz, korban illesztett beteg szerepelt kontroll csoportként, akik egyéb okból kifolyólag kerültek vizsgálatra. A klinikai diagnózisok a következők voltak: emlőrák, krónikus cholecystitis és gluteális tályog egy-egy esetben, ismeretlen eredetű lázas állapot 4 esetben és osteomyelitis 3 esetben. A kontroll csoportban a vizsgált ízületekben érdemi radiofarmakon felvételt nem észleltünk.

A szcintigráfias adatok és a klinikai paraméterek közötti összefüggést statisztikailag elemeztük lineáris regressziós analízissel, varianciaanalízissel és Student-féle t-próbával.

III.1.1.2.2. A Tc99m jelzett antigranulocytá szcintigráfia szerepe korai reumatoid arthritises betegekben

Betegek

A vizsgálatba a 2006-2007 között a Kenézy Gyula Kórház Arthritis Centruma által gondozott 25, korai arthritisen szenvedő beteget vontunk be. A betegek a reumatoid arthritis 1987-es ACR és 2010-es ACR/EULAR kritériumainak megfeleltek. A 25 beteg közül 19 beteg esetében álltak rendelkezésre a klinikai és laboratóriumi adatok a vizsgálat átlagosan egy éves követési idejének végére.

A betegek átlagos életkora $53,5 \pm 11,9$ év, a női/férfi arány 15/4, az átlagos betegség fennállási idő $4,97 \pm 3,03$ hónap volt a vizsgálat kezdetén.

A betegek synovitisének klinikai aktivitása a vizsgálat kezdetén közepes tartományba esett, a DAS28 $3,86 \pm 1,19$ volt. A betegek közül 7 beteg methotrexat, 1-1 beteg hydroxychloroquin és sulfasalazin monoterápiában, 5 beteg hydroxychloroquin-methotrexat, 1-1 beteg methotrexat-sulfasalazin, methotrexat-sulfasalazin-hydroxychloroquin, methotrexat-hydroxychloroquin-leflunomid, illetve 2 beteg methotrexat-sulfasalazin-leflunomid kombinált bázisterápiában részesült. Tizenöt beteg esetében voltunk kénytelenek átmenetileg szteroid adására, átlagosan $4,28 \pm 1,46$ hónapon keresztül. A reumatoid faktor a pozitivitás aránya a vizsgált betegcsoportban 11/19 (58%), az aCCP pozitivitás aránya pedig 7/19 (37%) volt.

Módszerek

A betegek gondozásba vételekor a klinikai és laboratóriumi adatok összegzése után a kezeiről MRI, illetve ^{99m}Tc -vel jelzett monoklonális antigranulocita ellenes antitest Fab' fragmentum (anti-NCA-90, sulesomab, LeukoScan®) alkalmazásával ízületi szcintigráfias vizsgálatot végeztünk. Az MRI és a szcintigráfias vizsgálat elvégzése között kevesebb mint két hét telt el. A betegeket átlagosan egy éven át követtük, ez alatt a betegek a betegség klinikai aktivitásától függően a kezelést végző reumatológus döntésének megfelelően kaptak gyógyszeres kezelést. Az átlagosan egy év elteltével a kezek MRI vizsgálatát újra elvégeztük. Az újabb erózióknak és a synovitis mértékének a kiindulási MRI és a szcintigráfias adatokkal való összefüggését Kolmogorov-Smirnov teszt, Pearson féle korrelációs teszt és kétmintás t-próba alkalmazásával vizsgáltuk.

Az MRI vizsgálatokat speciálisan végtagi vizsgálatokra kifejlesztett 0,2 T térerejű E-scan (Esaote Biomedica, Genova, Olaszország) készülékkel végeztük a páciens hanyatt fekvő helyzetében. Natív és 0.1 mmol/testsúly gadolinium-DTPA (Gd-DTPA, Magnevist, Schering, Berlin, Germany) intravénás adása utáni felvételek készültek T1, T2 és STIR szekvenciával, valamint 3D T1 súlyozással koronális síkban, majd T1 súlyozással axialis síkban.

A képek értékelését M. Klarlund és munkatársai által 2005-ben leírt módszer szerint végeztük. Eróziókat a radius és ulna distalis epiphysisén, valamennyi kéztőcsonton, valamint a II.-V. metacarpusok fejecsen (14 lokalizáció) külön-külön számszerűen, valamint a legnagyobb átmérők figyelembevételével értékeltük. Az erózió számot összegeztük, illetve a legnagyobb kiterjedések alapján meghatároztuk az átlag területet és ezen értékeket is összesítettük.

A synovitis score-t szemikvantitatív módon, egy 0-3-ig terjedő skálán értékeltük. 0 értéket rendeltünk az ízület mellé, ha synoivalis megvastagodás nem volt kimutatható, míg 1-3 értéket rendeltünk az enyhe, közepes és kifejezett synoivalis megvastagodás mellé, majd ezen pontszámokat összegeztük. A synovitis mértékét a distalis radio-ulnaris, az intercarpalis és külön-külön a II.-V. metacarpo-phalangealis ízületek szintjében határoztuk meg 6 lokalizációban, az elérhető maximális pontszám ilyen módon 18 volt. Ehhez adódott a tenosynovitis értékelése, melynek során, ha kimutatható tenosynovitis volt akkor 1 pontot, ha nem volt akkor 0 pontot adtunk.

A szcintigráfias vizsgálat során 800 MBq ^{99m}Tc LeukoScan (Immunomedics GmbH, Germany) injekciót kaptak intravénásan. A beadott radioaktivitást dózis-kalibrátorral megmértük, majd egy előzőleg a gamma-kamera-kollimátor rendszerre mért kalibrációs faktort felhasználva beütésszám/s-ra konvertáltuk. A csuklókról és a kezeiről statikus képeket készítettünk 4 órával a beadást követően. A képeket MB-9200 gamma kamera (Gamma Művek Magyarország) és LEOP kollimátor felhasználásával 128X128-as mátrixokba gyűjtöttük 5 percen át. A képeket részben (a) vizuálisan, szemi-kvantitatív módon értékeltük, részben (b) kiszámoltuk az egyes ízületi

régiók regionális radiofarmakon felvételét a beadott aktivitás százalékában (a Tc99m bomlásra korrigálva). A regionális radiofarmakon felvételt összegezve kiszámítottuk a kumulatív radiofarmakon felvételi indexet (CRI).

III.1.2. Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfias vizsgálatok reumatológiai kórképekben

III.1.2.1. A nyelőcső motilitás zavarainak nyelőcső szcintigráfias vizsgálata kevert kötőszöveti betegségben (MCTD).

Betegek

Huszonkét, a DEOEC III.sz. Belgyógyászati Klinikáján gondozott kevert kötőszöveti betegségben (MCTD) szenvedő beteget vizsgáltunk. A betegek átlagos életkora a diagnózis felállításakor $39,8 \pm 8,8$ év, az átlagos követési idő $9,8 \pm 3,2$ év volt. A klinikai tünetek gyakorisága a következő volt: arthralgia 82%-ban, arthritis 23%-ban, Raynaud-jelenség 77%-ban, kézduzzanat 68%-ban, myositis 59%-ban, bőrtünetek 32%-ban, vasculitis 8%-ban, dysphagia 59%-ban, nyeletéses röntgen-vizsgálattal nyelőcső-érintettség 54%-ban fordult elő. Anti-SSA, illetve anticardiolipin pozitivitást 41%-ban, anti-SSB pozitivitást 4,5%-ban, polyclonalis immunglobulin szaporulatot 59%-ban találtunk.

Módszerek

A betegek éhgyomorra (12 órás éhezés után) a gammakamera (MB-92000, Gamma Művek) alatt fekvő helyzetben egy próbanyelést követően adott jelre 10 ml csapvízben oldott 20 MBq radioaktivitású DTPA-t nyeltek le. Ezt követően 60 s-ig nem nyeltek, majd ismét adott jelre két újabb, ezúttal úgynevezett száraz nyelés következett 30 s szünettel. A radiofarmakon nyelőcsőbeli mozgását a gammakamerához kapcsolt számítógépes adatfeldolgozó rendszer (DIAG) segítségével rögzítettük, illetve dolgoztuk fel.

Az adatfelvétel során az első nyelést, illetve az ismételt nyeléseket követően 1s/kép frekvenciával digitális felvételsorozatot készítettünk.

Az adatfeldolgozás során a bennünket érdeklő területek (ROI-k) kijelölését követően idő-aktivitás görbéket és parametrikus (kondenzált) képeket állítottunk elő az egész oesophagus, valamint a gyomorfundus látótérbe eső részének vetületéről.

A passage kvantitatív értékelését az idő-aktivitás görbék elemzése szolgáltatta. Meghatároztuk az áthaladási (tranzit) időt, mely a radiofarmakon nyelőcsőbeli megjelenésétől a csúcsaktivitás 90%-ának kiürüléséig terjedő időintervallumnak felel meg. A kvalitatív értékelésre a görbék alakját és lefutását, valamint a parametrikus (kondenzált) képeket használtuk, az utóbbiakat elsősorban a retrográd mozgás diagnosztikájára.

A klinikai adatok és a radioizotópos eltérések közötti összefüggések vizsgálatára kétmintás t-próba felhasználásával statisztikai elemzést is végeztünk.

III.1.1.2. A Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfia diagnosztikai és prognosztikai szerepe nem differenciált kötőszöveti betegségben (UCTD)

Betegek

A vizsgált betegcsoport a Debreceni Orvostudományi Egyetem III.Belklinikája által gondozott betegekből állt. A diagnózist a Williams által 1999-ben leírt kritériumrendszer alapján állítottuk fel. Az UCTD diagnózisát az alább felsorolt 11 jellemő közül legalább 3 jelenléte esetén állítottuk fel: Raynaud jelenség, myalgia/myositis, arthritis/arthritis, serositis, keratoconjunctivitis sicca, központi idegrendszeri érintettség, perifériás neuropathia, tüdőérintettség, rash, fokozott vörösvértest süllyedési sebesség, fals pozitív szifilisz szerológiai teszt vagy autoantitest pozitivitás.

Összesen 145 beteget vizsgáltunk és követtünk, a női/férfi arány 128/ 17 volt, az UCTD diagnózisának felállításakor életkor 41 (SD 12.6) év, a tünetek fennállásának átlagos időtartama a vizsgálatba való belépéskor 3,41 (SD 3,18) év volt. Harminc beteg kapott kortikoszteroid (KS) kezelést valamilyen major szervi érintettség (pericarditis/plauritis, központi idegrendszeri érintettség, szisztémás vasculitis, súlyos synovitis) miatt, átlagosan 4-12 mg közötti dózisban, maximum 6 hónapig. 12 beteg kapott valamilyen bázisterápiás szert a vizsgálata ideje alatt.

Módszer

A klinikai és laboratóriumi adatokat (köztük az autoantitest szűrés eredményét) erre a célra összeállított adatlapon rögzítettük, majd ennek alapján elemeztük a későbbiekben A vizsgálat kezdetekor elvégzett nyelőcső szcintigráfias vizsgálatot követő 2 évben a betegeket szorosan monitoroztuk a definitív kötőszöveti betegségbe (CTD) való átmenet irányában.

Az antinukleáris antitest pozitivitást patkánymáj metszeteken és Hep2 sejteken indirekt immunfluoreszcenciával vizsgáltuk és 1:64 és 1:80 titer felett tekintettük pozitívnak, a pontos antigen specificitást ELISA vizsgálattal határoztuk meg (Cogent Diagnostics, UK). A vizsgálati periódus elején minden betegnél Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfias vizsgálatot végeztünk a fentebb leírt protokollnak megfelelően. A nyelészavar súlyosságát 0-3 terjedő skálán osztályoztuk, ahol 0=normális, 1=megnyúlt tranzitidő, de a lenyelt csúcs aktivitás 90%-a a vizsgálat ideje alatt elhagyja a nyelőcsövet, 2=a lenyelt csúcs aktivitás több mint 10%-a a nyelőcsőben reked a vizsgálati idő végén, 3=a radiofarmakonnak csak minimális része ürül ki a vizsgálati idő alatt. A szcintigráfias vizsgálatot követő 2 évben a betegeket szorosan monitoroztuk a definitív kötőszöveti betegségbe (CTD) való átmenet irányában. A vizsgálatba lépés előtt minden beteget felvilágosítottunk és beleegyezési nyilatkozatot írtunk alá.

A nyelőcső szcintigráfias adatok és a szcintigráfia időpontjában nyert klinikai és laboratóriumi paraméterek közötti összefüggések vizsgálata során a motilitászavar súlyosságának megfelelően soroltuk a betegeket különböző csoportokba és a különféle klinikai és laboratóriumi jellegzetességek és a motilitászavar közötti összefüggéseket statisztikailag elemeztük. A folyamatos változókra variancia analízist, a kategórikus változók esetén Kendall-féle tau-b tesztet alkalmaztunk. A definitív kötőszöveti betegségbe való átmenetre hajlamosító prediktív tényezők identifikálása céljából a betegeket két csoportra osztottuk aszerint, hogy a két év követési idő letelte után az UCTD átment-e CTD-be vagy sem. Kiszámoltuk az egyes klinikai és laboratóriumi változókra nézve

az esély hányadost (OR: odds ratio), azok 95%-os konfidencia intervalumát (CI) és a szignifikancia szinteket, ez utóbbit Fisher féle exakt teszt alkalmazásával. A statisztikai számításokat SPSS programcsomag felhasználásával végeztük.

III.2. A D3 VITAMIN ELLÁTOTTSÁG ÉS A D3 VITAMIN HATÁS VIZSGÁLATA OSTEOPOROSISBAN ÉS IMMUNMEDIÁLT REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

III.2.1. A D3 vitamin ellátottság és hatás vizsgálata osteoporosisban

III.2.1.1. A biszfoszfonát rezisztencia áttörése alfacalcidol alkalmazásával

Betegek

Összesen 76, a Kenézy Gyula Kórház Reumatológiai Osztálya Osteoporosis Centruma által gondozott beteget vontunk be a Debrecenben, 2006 január-2007 március között elvégzett vizsgálatba. A követési idő átlagosan 12 hónap volt. A bevételi kritériumok a nők esetében a postmenopauzális és szenilis, férfiak esetében az idiopathiás osteoporosis diagnózisa, illetve a legalább 1 éven át adekvát (napi 400-1000 E D3 vitamin, 1000 mg Ca és heti 70 mg alendronát) terápia mellett axiális DEXA vizsgálat alapján >3% mértékben csökkenő BMD volt. A kizárási kritériumok voltak: szekunder osteoporosis diagnózisa, egyéb calcipeniás osteopathia, hypercalcaemia, és a veseköves anamnézis. A 76 beteg között a férfi/női arány 4/72, az átlagéletkor $70,52 \pm 8,2$ év volt. Tíz beteg anamnézisében szerepelt legalább 1 prevalens csigolyatörés és 9 esetben kis traumára bekövetkezett perifériás törés. Az átlagos szérumszint 25-hydroxy D3 (25OH D3) vitamin szint $72,2 \pm 36,2$ nmol/l volt induláskor és $74,1 \pm 34,0$ nmol/l a vizsgálat végén (a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns). Inadekvát szérumszint 25OH D3 vitamin (<75 nmol/l) szintet 38 beteg esetében észleltünk, ezek közül 23 betegnél ez emelkedett (>72 pg/ml) PTH szinttel is járt.

Az átlagos glomeruláris filtrációs ráta (GFR) $85,3$ ml/min/ $1,73$ m² volt induláskor, 4 beteg esetében észleltünk 60 ml/min/ $1,73$ m² alatti értéket, 2 ezek közül emelkedett PTH értékkel bírt. A vizsgálatba beválasztott vett betegeknek alkalmazott átlagos D3 vitamin dózisa 530 U/nap, az alkalmazott Ca pótlás pedig 1000 mg volt a tanulmányba való belépés előtt.

Módszer

Az átlagosan egy éves követés alatt induláskor és ezt követően 3 havonta végeztük a viziteket. Induláskor részletes anamnézis felvétel (társbetegségek, törések, osteoporosis és törés rizikó faktorok irányában), a klinikai paraméterek rögzítése, oldallirányú háti-ágyéki gerinc Rtg, labor vizsgálatok (We, CRP, vérkép, szérumszint Ca, P, urea, kreatinin, GOT, GPT, AP, albumin, osteocalcin, 25OH D3 vitamin, urina Ca/kreatinin arány, vizelet deoxypyridinolin keresztkötés/kreatinin [Pyri-D/U-creat] arány) történtek. A csontsűrűség mérését mind perifériás (DTX 200), mind axiális DEXA (Lunar DPX Pro, GE-Lunar Radiation Corporation, Madison, WI, USA) készülékkel elvégeztük. A 3 havonta végzett kontrollok alkalmával a szérumszint Ca szintet és a vizelet Ca/kreatinin arányát határoztuk meg. Egy év elteltével az ezen idő alatt kialakult törésekre, illetve vesekőre nézve gyűjtöttünk adatokat, valamint az ismételt csont sűrűség mérést, háti-ágyéki Rtg-t és labor vizsgálatot végeztünk.

A vizsgálatba bevett betegeknek az addig alkalmazott heti egyszeri 70 mg alendronát kezelést változatlanul hagyva a konvencionális D3 vitamin+ Ca kezelést napi $0,5$ µg alfacalcidollal (1αOH D3 vitamin) helyettesítettük.

A vizsgálat elsődleges végpontja betegek BMD-ben egy évvel az alfacalcidol terápia bevezetését követően mért változás volt, melyet az alkar és axiális DEXA készülékkel is megmértünk. A másodlagos végpontok a kémiai laborban (szérumszén, foszfor, alkaliszénfoszfát), a csontanyagcsere biokémiai markereiben (szérumszén, parathormon, vizelet Pyridin-D/U-creat), a reggeli első vizeletben mért Ca/creatinin arány, a kezelés közben jelentkező mellékhatások és a követési idő alatt kialakult osteoporotikus törések voltak.

A vizsgált paraméterek (BMD, szérum Ca, P AP, osteocalcin, PTH, vizelet Pyridin-D/U-creat arány, Ca/creatinin ürítés aránya) két időpontban mért értékei közötti változást vizsgáltuk az SPSS programcsomag segítségével. Elsőként Kolmogorov-Smirnov próbával ellenőriztük, hogy a különbségek normális eloszlásúak-e. (Ha igen, paraméteres [t vagy d] próba lenne végezhető rájuk.) Mind a kilenc változóban mért különbségek szignifikánsan eltértek a normális eloszlástól (u Ca/creat_valt: $P < 0,01$, a többi nyolcra: $P < 0,001$). Mivel a t-próba feltétele az adatokra nem teljesült, nem paraméteres Wilcoxon-próbával (angolul: Wilcoxon Signed Ranks Test) ellenőriztük az ismételt mérések közötti azonosságot. (Ez a párosított t-próba helyett alkalmazható nem paraméteres próba).

III.2.1.2. A szekunder hyperparathyreosis hatása a biszfoszfonát kezelés effektivitására

Betegek

Alapvetően 232, újonnan felfedezett és idiopathiás osteoporosis miatt gondozásba vett beteget vizsgáltunk, akik közül 138 beteg (116 nő és 22 férfi, átlagéletkoruk $64,82 \pm 10,51$ év) adatai álltak rendelkezésünkre a tanulmány elkészültéig. Nem vehettek részt a vizsgálatban azok, akiknek veseelégtelensége (60 ml/perc alatti GFR), súlyos májbetegsége (normál érték dupláját meghaladó májenzim érték), hypo/hyperthyreosis, malabsorbtíós szindrómája, vesekője volt, akiknek anamnézisében malignoma, vesekő vagy antiporotikus kezelés (biszfoszfonát, SERM, stroncium ralenát, teriparatid, calcitonin) szerepelt.

Alendronát kezelésben 97, rizedronát kezelésben 19, zolendronát kezelésben 7, ibandronát kezelésben pedig 15 személy részesült. Kiinduláskor 13 betegnek volt prevalens csigolya-, és 59-nak prevalens perifériás törése, 22 betegnek pedig többszörös törései voltak.

Módszer

A tanulmány prospektív, megfigyeléses beavatkozás nélküli vizsgálat volt, melynek kezdetekor anamnézis felvétel, fizikális vizsgálat történt. Valamennyiüknél a lumbális (L1-L4) gerincszakasról, illetve a bal femurnyakról DEXA vizsgálatot végeztünk Lunar Prodigy készülékkel (GE-Lunar Radiation Corporation, Madison, WI, USA), a háti-ágyéki gerincről pedig oldalirányú röntgenfelvétel készült. A laboratóriumi vizsgálatok a következőkre terjedtek ki: We, CRP, vérkép, szérum Ca, P, urea, kreatinin, glutamát-oxalacetát transzamináz (GOT), glutamát-piruvát transzamináz (GPT), alkaliszénfoszfát (AP), albumin, vizelet Ca/kreatinin meghatározás, thyroidea stimuláló hormon (TSH), osteocalcin, CTX és PTH szintje. A szérum PTH-t elektrokemilumineszcenciás immunoassay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) módszerrel mértük, melynek inter-assay variabilitása $< 7\%$ volt. Ezen módszer szendvics alapú technika, melynek során a biotinylált monoclonális antitestek a PTH N-terminális fragmentjével (1–37), a ruthinium komplexel jelzett monoclonális antitestek pedig

a PTH C-terminális fragmentjével (38–84) reagálnak. Az antitestek a 26-32 és a 37-47 helyeken lévő aminosav szekvenciákat ismerik fel.

Átlagosan egy év ($13,37 \pm 1,29$ hónap) követési idő elteltével megismételtük a DEXA vizsgálatot, és számba vettük az ez idő alatt bekövetkezett újabb törések számát.

A követési idő alatt a betegek adekvát biszfoszfonát terápiában részesültek: alendronát, risedronát vagy ibandronát terápiában, minden esetben kombinálva heti 6000NE D3-vitaminnal, illetve napi 1000 mg kalciummal. A betegek compliance-ét minden vizit alkalmával ellenőriztük és 80% feletti compliance esetén maradhatott a beteg a vizsgálatban.

A vizsgálat elsődleges végpontja a BMD (és a T-score) változása adekvát biszfoszfonát + D3-vitamin + kalcium kezelés mellett a megfigyelés 1 éve alatt, míg másodlagos végpontja az 1 év alatt bekövetkezett törések száma volt.

A terápia következtében bekövetkező BMD változások alapján két csoportot képeztünk. A terápiára reszponderek csoportjába soroltuk azokat a betegeket, akiknek a kiindulási értékhez képest BMD-je javult vagy nem változott a vizsgálati/kezelési idő végére. Nonreszpondereknek tekintettük azokat, akiknél a csontvesztés mértéke a kiindulási BMD értékhez képest az 1%-ot meghaladta. Ennek oka, hogy a DEXA mérésre használt Lunar Prodigy készülék variációs koefficiense 1% alatti, így az ennél nagyobb változások voltak klinikailag értékelhetők. Az adatcsoportok eloszlásának normalitását Kolmogorov-Szmirnov próbával ellenőriztük. Két független csoport adatait nemparaméteres Mann-Whitney próbával hasonlítottuk össze. A gerinc és a femurnyak BMD változás mértékét befolyásoló tényezőket az általános lineáris modell segítségével kerestük. A számolásokat az IBM SPSS Statistics 19 programcsomaggal végeztük.

III.2.2. A D3 vitamin ellátottság és a D3 vitamin hatás vizsgálata immunmediált reumatológiai kórképekben

III.2.2.1. Az alfacalcidol klinikai és immunológiai hatásainak vizsgálata arthritis psoriaticában

Betegek

A vizsgálatba 19 beteget választottunk be, melyek a Kenézy Gyula Kórház Reumatológiai és Fizioterápiás Osztályának, illetve a Debreceni Egyetem OEC Bőrgyógyászati Klinikájának speciális szakrendeléseinek gondozása alatt álltak. A vizsgálatba lépés előtt minden betegtől írásos beleegyezési nyilatkozatot nyertünk. A betegek mindegyike polyartikuláris típusú (RA-like) arthritis psoriatica-ban szenvedett. A psoriasisos arthritis diagnózisát a Moll és Wright által 1973-ban leírt kritériumrendszer szerint állítottuk fel. A vizsgálatba bevont 19 beteg közül 10 az alfacalcidollal kezelt, 9 pedig a kontroll csoportba tartozott. A kezelt csoport 6 nőből és 4 férfiből állt, átlagéletkoruk 60 ± 8 év a Ps fennállási ideje 15 ± 11 év, az arthritises tüneteké pedig 8 ± 6 év volt. A kontroll csoport 4 nőt és 5 férfit tartalmazott, 53 ± 13 év átlagéletkorral, akiknek 21 ± 8 éve volt psoriasisos és 8 ± 1 éve ízületi tünetek.

Módszer

A beavatkozással járó követéses nyílt kontrollos követéses vizsgálat során a követési idő átlagosan 6 hónap volt. A bevételi kritérium a polyartikuláris (RA-szerű) psoriasisos arthritis biztos diagnózisa volt. Kizárási kritérium volt a vesekövesség és az, ha felmerült egyéb gyulladásos arthropathia gyanúja. A vizsgálat során az említett 6

hónapos követési periódusban három vizitét végeztünk el: az első vizit induláskor történt, majd 3 és 6 hónap elteltével egy-egy újabb vizit következett. A vizit időablaka minden esetben ± 14 nap volt. Minden alkalommal rögzítettük a főbb klinikai paramétereket (a PASI indexet, a beteg VAS-t és a 3 változós DAS28-at²) . Szintén minden vizit alkalmával történtek rutin laboratóriumi vizsgálatok (We, Ca, P, urea, creatinin, vérkép, májfunkciók, valamint a vizelet Ca/creatinin ürítés arányának meghatározása a reggeli első vizeletből) és immunológiai laboratóriumi vizsgálatok is. Utóbbiak magukban foglalták a CD3, CD4, CD8, CD56, CD19 pozitív sejtpopulációk százalékos arányát, a T sejt aktiváció mérését (HLA DR és CD 69 pozitivitás), a Th1/Th2 arány, valamint a Tc1/ Tc2 arány meghatározását (intracelluláris IFN γ és IL-4 szint), a monocyta-macrophag sejtpopuláció vizsgálatát (CD14+/CD16+ és CD14+/CD16- sejtek), a regulatív T sejtek /CD4/CD25+ sejtek/ és a szérum γ IFN, IL-10, valamint IL-4 szintjének meghatározását. A sejtfelszíni markereket flow cytometriával határoztuk meg Coulter EPICS XL áramlási cytóméter felhasználásával (Beckman Coulter Inc., Miami, FL, USA), melyet megelőzően immunfluoreszcenciás festést alkalmaztunk. A betegtől levett vér 100 μ l-ét 30 percen át inkubáltuk a megfelelő monoklonális antitestekkel. A vvt-ket Q-Prep protokoll (Beckman-Coulter, Fullerton, CA, USA) szerint lizáltuk. A mintákat ezt követően 1% bovin szérum albumint tartalmazó PBS (in phosphate-buffered saline) oldatban mostuk és 1%-os paraformaldehid oldatban reszuszpendáltuk. A lymphocyta és monocyta alcsoportokat ezt követően identifikáltuk a CD3, CD4, CD8, CD19, CD56, CD25, CD14 és CD16 ellenes monoklonális antitestekkel (BD Biosciences, San Diego, CA, USA, Immunotech, Marseille, France és Sigma-Aldrich Co., St Louis, MO, USA). A CD3 pozitív sejtek aktivációs markereit (HLA-DR és CD69) szintén a megfelelő monoklonális antitestek (BD Biosciences) felhasználásával határoztuk meg. Az IL-10, IL-4 és IFN- γ szinteket BD OptEIA ELISA kittek (BD Biosciences) felhasználásával, a gyártó utasításainak megfelelő protokoll szerint végeztük el. A CD4 és CD8 pozitív sejteken belül a IFN- γ - és IL4 termelő sejtek arányának meghatározására intracelluláris flow cytometriát használtunk. Ehhez a heparinizált teljes vért 1:1 arányban hígítottuk RPMI mediummal (Sigma-Aldrich Co.) és cytokin termelés stimulálására a sejteket 4 órán át stimuláltuk 37°C-on 5%-os CO₂ koncentrációjú légtartalom mellett 0.5 mg/ml ionomycinnel (Sigma-Aldrich) és 1 μ g/ml PMA-val (phorbol myristát acetát; Sigma-Aldrich) 5 mg/ml Brefeldin A (Sigma-Aldrich) jelenlétében. A lymphocytákat antihumán CD4-Quantum Red vagy antihuman CD8-Quantum Red (Sigma-Aldrich) festéssel festettük. Ezt követően a vvt-ket FACS Lizáló Oldattal oldottuk (BD Biosciences) és a limfocitákat permeabilizáltuk a FACS permeabilizáló oldat alkalmazásával (BD Biosciences). Az intracelluláris cytokinek kimutatásához a sejteket antihumán IFN- γ -FITC/IL-4-PE (BD Biosciences) vagy antihumán IL-10 (Caltag Laboratories, Burlingame, CA, USA) monoklonális antitestekkel jelöltük és 1% paraformaldehid oldattal fixáltuk. A flow cytometriás analízist Coulter EPICS XL áramlási cytóméter felhasználásával (Beckman Coulter Inc., Miami, FL, USA) végeztük.

Minden betegnél megtörtént a lumbalis gerinc és a proximális femur DEXA vizsgálata Lunar DPX Pro (Lunar Corporation 726 Heartland Trail Madison, WI 53717, USA) készülékkel, valamint kéz és láb összehasonlító röntgen vizsgálata is.

A vizsgálat primer végpontjai voltak az immunlaboratóriumi módszerekkel vizsgálható változások az immunrendszer működésében és a klinikai paraméterekben (VAS, PASI, DAS28) észlelhető változások. Másodlagos végpont a szérum Ca szintje és a reggeli első vizeletben mért Ca/creatinin arány volt.

Minden beteg nem-steroid gyulladásgátló (NSAID) kezelésben és stabil dózisú methotrexat kezelésben részesült a vizsgálat elkezdése előtt legalább 3 hónappal indítva, ezen a vizsgálat időtartama alatt nem változtattunk. Azon betegek, akiknek életkora 65 év felett volt vagy major gastrointestinalis szövődményen (fekély, perforáció vagy vérzés) estek át vagy aktuálisan gastrointestinalis panaszai voltak, nimesulid kezelést kaptak napi 2x100 mg adagban. A gastrointestinalis panasz nélküli 65 év alatti betegek napi 2x75 mg diclofenac kezelésben részesültek. A vizsgálatban szereplő betegeket két csoportba osztottuk. Azok, akiknek csont denzitása a DEXA vizsgálat alapján az osteopeniás/osteoporosisos tartományba esett (<-1 T score akár a gerinc akár a proximális femur területén mérve) az alfacalcidollal kezelt ágba kerültek, ezen betegeknek napi 2x0,25 µg alfacalcidol kezelést indítottunk az első vizit után. A normál csontdenzitású beteg csoport (mely alfacalcidol kezelésben nem részesült) szolgált kontrollként. A betegek bőrtüneteinek helyi kezelését nem változtattuk meg a vizsgálat ideje alatt. Az alfacalcidol klinikai és immunológiai hatásainak statisztikai elemzésére az SPSS 11.0 szoftvert használtuk. A mért értékek közötti statisztikai különbségeket kétmintás t-próba alkalmazásával értékeltük és abban az esetben tekintettük statisztikailag szignifikánsnak az észlelt különbségeket, ha a P érték 0,005 alá esett.

III.2.2.2. D3 vitamin szintek és csontdenzitás, psoriasisban és arthritis psoriaticában szenvedő betegeken

Betegek

Keresztmetszeti, megfigyeléses non intervenciós vizsgálatunk során két centrum (Kenézy Gyula Kórház Reumatológiai Osztálya, illetve a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinikája) gondozásában álló betegek adatait elemeztük.

A tanulmányban az a beteg vehetett részt, akiknek szövettanilag/klinikai vizsgálatlalt igazolt psoriasis és/vagy a CASPAR kritérium rendszer szerint diagnosztizált psoriasisos arthritise volt, aláírták a vizsgálat beleegyező nyilatkozatát és legalább 3 hónapja stabil gyógyszeres terápiában részesültek. Nem vehettek rész azok a betegek, akiknél egyéb gyulladásos arthropathia (egyéb spondylarthropathia, RA, autoimmun vagy autoinflammatorikus betegség) illetve egyéb, a csontdenzitást befolyásoló betegség, (primer hyperparathyreosis, pajzsmirigy betegség, veseelégtelenség, felszívódási zavar, malignoma, excesszív alkoholfogyasztás) és/vagy megelőzőleg 3 hónapnál hosszabb ideig tartó steroid terápia, hormonpótlás, thyroxin vagy D3 vitamin szedés volt kideríthető.

Módszer

A betegeket 2013 áprilisa és szeptembere közötti időszakban vontuk be a vizsgálatba. Amiatt döntöttünk ezen periódus mellett, mert eddigi adataink szerint ebben az időszakban a legnagyobb a szérum 25(OH)D3 vitamin szintje és a legkisebb a vérszint ingadozás. Induláskor a betegektől írásos beleegyező nyilatkozatot nyertünk, majd anamnézis felvétel, fizikális vizsgálat történt. Ennek során regisztráltuk az alapvető klinikai adatokat (nem, életkor, Body Mass Index-BMI), és az alapbetegségekkel kapcsolatos alapadatokat (kor-diagnózis, követési idő, a Ps/arthritis psoriatica típusa, súlyossága fejbőr, köröm, hajlati érintettség) illetve az aktivitását jellemző klinikai változókat. A bőr érintettség kiterjedtségét a Body Surface Area (BSA), az axiális érintettség mértékét a Bath Ankylosis Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), a perifériás ízületi aktivitást a három változós, We-n alapuló DAS28) alkalmazásával ítéltük meg. Meghatároztuk a gyulladásra utaló (We, CRP) és a csont anyagcserét jellemző laborparamétereket (Ca, P, AP, PTH, 25-OH D3 vitamin szint, TSH, osteocalcin, béta-

crosslaps), ez utóbbiakat reggeli, üres gyomor mellett nyert vérmintából. Valamennyi betegnél a lumbalis (L1-L4) gerincszakaszon, illetve a bal femurnyakon mért DEXA vizsgálat történt. A DEXA vizsgálatot DPX Pro készülékkel végeztük (GE-Lunar Radiation Corporation, Madison, WI, USA) a gyártó által megadott protokoll szerint a lumbalis gerincen antero-posterior irányból az L1-L4 csigolyákról és a bal femurnyakról. Amennyiben megelőző csípőtáji törés, protézis implantáció vagy ízületi gyulladás utáni súlyos destrukció miatt ez nem volt kivitelezhető, a jobb combnyakon végeztük el a mérést.

Az egyes tünetek és betegség kategóriák alapján képzett csoportok összehasonlítása előtt a folyamatos változók (kor, csontdenzitás, laborparaméterek) tekintetében először azok eloszlását vizsgáltuk Shapiro-Wilk teszt alkalmazásával. A normális (Gausz eloszlású) változók esetén az összefüggéseket Student féle t-próbával (különbféle szórások esetén Welch-féle d-próbával), a nem-Gausz eloszlású változók esetén nonparametrikus Mann-Whitney és Kruskal-Wallis teszttel vizsgáltuk. A kategorikus változók közötti összefüggések vizsgálatára Fisher féle exact tesztet használtunk. A csont denzitást befolyásoló tényezők elemzésére lépésenkénti linearis regressziós analízist alkalmaztunk. A statisztikai elemzésre az IBM SPSS Statistics 22 programcsomagot használtuk (SPSS, Chicago, IL, USA).

III.3. A KOMORBIDITÁSOK ÉS A TNF GÁTLÓK CARDIÁLIS HATÁSAINAK VIZSGÁLATA PSORIASISBAN

III.3.1. Komorbiditások korai és késői kezdetű psoriasisban

Betegek

Multicentrikus, megfigyeléses, keresztmetszeti vizsgálatot végeztünk a 2011-es naptári évben 32 hazai centrum járóbeteg részlegén, 32 bőrgyógyász szakorvos és 1 reumatológus közreműködésével. Összesen 377 krónikus plakkos Ps-ban szenvedő beteg adatait elemeztük. Korai kezdetű psoriasisos betegnek azt tekintettük, akinek bőrtünetei a betöltött 40. életévük előtt és késői kezdetű psoriasisnak, akinek bőrtünetei a betöltött 40. életévben vagy utána kezdtek. A betegek átlagéletkora a vizsgálatba való bevonáskor 50,5 (SD 16,7) év volt, a férfi/női arán 53,3% volt (201 férfi és 176 nőbeteg kerül be a vizsgálatba).

Módszer

Minden centrum esetében tizenkét, egymás után következő Ps vulgarisban szenvedő beteg került be a vizsgálatba. Az adatgyűjtés során átvizsgáltuk a betegek orvosi dokumentációját, felvettük a részletes családi és egyéni kórelőzményt, kérdőíves módszerrel kikérdeztük a beteget az alapbetegség (Ps) és az egyéb betegségeinek részleteiről is, majd részletes fizikális vizsgálat történt, melybe beletartozott a testsúly, testmagasság, a derékkörfogat, a BSA és a PASI is. A betegek kifejezetten erre a célra kidolgozott kérdőívet töltöttek ki, mely 36 kérdést tartalmazott és 3 fő részből állt: demográfiai adatok (életkor, nem, lakóhely, iskolai végzettség), a Ps jellegzetességei (tünetek kezdete, a diagnózis megállapításának ideje, a jelenlegi tünetek, súlyosság, érintett bőrtünetek, körömérzékenység, családi halmozódás, kezelések) és az esetleges komorbiditások. Mindezek mellett az életminőségre vonatkozó DLQI (Dermatology Life Quality Index) kérdőívet is kitöltötték a betegek. A Ps súlyosságát a bőrtünetek alapján és (tekintve, hogy a vizsgálat időpontjában a 377 beteg közül 349 már kezelés alatt állt) az alkalmazott kezelések alapján is csoportosítottuk. A bőrtünetek alapján (a jelenlegi szakmai konszenzusnak megfelelően) a súlyosságot a következőképpen definiáltuk: enyhének

tekintettük a psoriasist, ha a BSA és a PASI, valamint a DLQI index 10 vagy az alatt, középsúlyosnak-súlyosnak ha a BSA és/vagy PASI valamint a DLQI index 10 felett volt. Az alkalmazott kezelések alapján enyhének tekintettük a betegséget, ha a beteg csak helyi kezelést kapott, míg középsúlyosnak-súlyosnak akkor, ha fototerápiás és/vagy szisztémás terápiában is részesült. A gyakoribb komorbiditásokat (immunmediált gyulladásos betegségek, kardiovaszkuláris betegség, diabetes, osteoporosis, depresszió, daganatok) akkor tekintettük valóban igazoltnak, ha orvosi dokumentációjukban lévő szakorvosi leletek ezt alátámasztották. A derékkörfogatot akkor tekintettük kórosan magasnak, ha nők esetében 88 cm-nél, férfiakban 102 cm-nél magasabb értéket mértünk. A betegeket a testtömeg index (BMI: body mass index) alapján a WHO (World Health Organization) kritériumoknak megfelelően 24,9 vagy az alatti BMI esetén normális testsúlyúnak, 25-29,9 közötti BMI esetén túlsúlyosnak és 30 vagy afeletti BMI esetén elhízottnak tekintettük.

A statisztikai feldolgozás során a betegcsoportokat a szokásos statisztikai mutatókkal jellemeztük, és a kategóriaváltozókat korrekció nélküli Fisher-féle egzakt próbával, a folytonos változókat pedig Student-féle 2-mintás t-próbával vagy Wilcoxon-próbával hasonlítottuk össze attól függően, hogy normális eloszlásúak voltak-e az adatok. A beteg kora a diagnózis felállításakor és a társult betegségek megléte közötti kapcsolatot többváltozós logisztikus (nemlineáris) regresszióelemzéssel vizsgáltuk, belefoglalva a kort és más befolyásoló tényezőket. Elsődleges független változónk a Ps felfedezésének időpontja szerinti (szokásosan 40 év alatti, illetve feletti) csoportba sorolás volt, de a betegség felismerésekor életkort folytonos független változóként is kezeltük és hatását az esélyarány (odds ratio) és 95%-os konfidenciaintervallumokkal írtuk le az évenkénti változásra vonatkozóan. A bináris változóra vonatkozó modellekben szerepeltettük a kort és a nemet, a kor négyzetét, valamint a kor és a bináris faktor közötti kölcsönhatást is. A folytonos tényezőkre vonatkozó modellekbe bevontuk a kort és a nemet is. A modellek tartalmazhattak még interakciós tagot a Ps felismerésekor és a vizsgálat időpontjában érvényes kor között, és négyzetes tagot bármelyikre, kivéve, ha ezek a tényezők nem javították számottevően a modellt. A modell illeszkedését a Hosmer-Lemeshow próbával ellenőriztük és $p < 0,05$ -öt tekintettünk szignifikánsnak.

III.3.2. A TNF gátlók kardiális hatásainak vizsgálata psoriasisban

Betegek

Vizsgálatunk megfigyeléses típusú elemzés volt és 2012 november 1-december 30 között végeztük a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinikája Psoriasis Szakrendelésének gondozásában álló betegek között. Összesen 44 beteg adatait elemeztük. A betegek ebben az időszakban végzett echocardiográfiás vizsgálatának adatait hasonlítottuk össze a biológiai terápia indítása előtti echocardiográfiás vizsgálatok adataival. Kontrollként 45, korban és nemben illesztett, atípusos mellkasi fájdalom miatt echocardiográfiás vizsgálaton átesett, de végül kimutatott szívbetegségben nem szenvedő egyéneket választottunk. Ezen betegeknél a mellkasi fájdalmak hátterében 15 esetben degeneratív gerincbetegség, 30 esetben gastroesophageális reflux igazolódott.

Azok a betegek kerülhettek be a vizsgálatba, akik krónikus plakkos psoriasisban szenvedtek, manifest kardiovaszkuláris betegségre utaló tünetük nem volt, legalább 1 éven keresztül TNF gátló biológiai terápiában

részesültek és írásos beleegyezést adtak adataik tudományos célú felhasználására. A vizsgálatban nem vehettek részt azok a betegek akiknek igazolt kardiovasculáris megbetegedésük volt (kivéve az enyhe, maximum két antihypertenzív szer együttes alkalmazásával egyensúlyban tartható hypertóniát) illetve csökkent glukóz toleranciában vagy manifest diabetes mellitusban szenvedtek. Minden, a vizsgálatban részt vevő betegünk vérnyomását rendszeresen ellenőriztük, az esetlegesen alkalmazott antihypertenzív szer dózisa a TNF gátló szer alkalmazása alatti teljes időszakban stabil volt. A biológiai terápiát a hazai finanszírozási protokollnak megfelelően abban az esetben indítottuk el, ha a betegnek súlyos psoriasis volt (PASI értéke 15 feletti vagy BSA értéke 10% feletti és a DLQI indexe 10 feletti volt) és az alkalmazott szisztémás immunmoduláns kezelés (methotrexate, cyclosporine vagy retinoid) hatástalan vagy kontraindikált volt.

Módszer

A vizsgálatba bevont psoriasisos betegek a szakmai és finanszírozási protokolloknak megfelelően a biológiai terápia indítása előtt kiterjedt kivizsgáláson estek át. Ennek során teljes körű fizikális vizsgálat, kiterjedt laborvizsgálatok (beleértve a hepatitis, HIV, autoantitest és Mycobacterium Tuberculosis szűrést), bakteriális góckutatás és pulmonológiai vizsgálat is történt. Minden psoriasisos és kontroll beteg átesett kardiológiai vizsgálaton, melynek része volt az echocardiográfiás vizsgálat is. Minden beteg esetében kitöltöttünk egy kérdőívet, amely alapján felmértük a kardiovaszkuláris rizikót, a megelőző betegségeket, különös tekintettel a stroke, miokardiális infarktusz, thromboembolia, ismert szívbetegség, diabetes és hipertónia előfordulására és súlyosságára nézve, a családi rizikófaktorokat, betegek testtömeg indexét, valamint a megelőző és jelenlegi gyógyszeres kezeléseket.

A psoriasisos betegek esetében a biológiai terápia indítását követően a szakmai szabályoknak megfelelően végeztük a klinikai és laboratóriumi kontrollokat, majd a követési idő végén ismételt kardiológiai és echocardiográfiás vizsgálatot végeztünk.

A biológiai terápia elindítása előtti echocardiográfiás vizsgálatot tekintettük kiindulási alapnak és a későbbiekben ezt használtuk referenciaként. Átlagosan $30,34 \pm 12,24$ hónap TNF gátló kezelést követően történt meg a kontroll echocardiográfia. A betegeket Hewlett Packard, Sonos 5500 típusú szívultrahang készülékkel, S4 transzducerrel, standard bal oldalfekvő helyzetben vizsgáltuk, a nemzetközileg elfogadott parasternalis hossz- és harántmetszeteket, illetve a csúcsi négyüregi metszeteket használtuk. A méréseket 2-2 szívciklus során elvégeztük, majd átlagoltuk a kapott értékeket. Minden vizsgálatot ugyanazon vizsgáló végzett. 2D echocardiographiás vizsgálat során meghatároztuk a szívüregi átmérőket, a bal kamrai ejekciós frakciót, a falvastagságot és a jobb kamra szisztolés funkcióját jellemző paramétereket (TAPSE; a tricuspidális annulus síkjának szisztolés elmozdulását mm-ben és a jobb kamrai szabadfal szisztolés csúcssebességét cm/s értékben megadva Doppler módszerrel).

Mind a bal, mind a jobb kamra tekintetében meghatároztuk a Tei indexet vagy más néven MPI-t (Myocardial Performance Index) is. Ezen változó az izovolumetriás relaxációs idő (IVRT) és az izovolumetriás kontrakciós idő (IVCT) összegének, és az ejekciós időnek (ET) a hányadosa ($IVRT + IVCT / ET$). A Tei index optimális értékét a bal kamra esetén $<0,4$ a jobb kamra esetén pedig $<0,3$, de mindig célszerű megfelelően illesztett kontroll csoport értékeihez viszonyítani.

A bal kamrai diasztolés funkciót a pulsatilis Doppler technikával mért mitralis beáramlási görbe és a mitralis lateralis annuluson szöveti Doppler technikával meghatározott diasztolés görbe segítségével határoztuk meg. Három paramétert (E/A, decelerációs idő, Ea/Aa) használtunk. Az E/A hányados a mitralis beáramlási görbe a korai (E=early) és a késői (A=atrial) maximális sebességeinek hányadosa, értéke egészséges szíven 1 és 2 közé esik. Decelerációs időnek (DT) azt az időtartamot nevezzük, ami az E hullám csúcsától az x-tengellyel való metszéspontig tart, normális tartománya 140-240 cm/sec. Már a legenyhébb diasztolés diszfunkció (grade I relaxációs zavar) esetén az E/A hányados értéke kisebb lesz egynél, a DT megnyúlik. Középsúlyos (grade II) diszfunkció (pseudonormalizáció) esetén az E/A (és általában a DT is) a normális tartományba esik, ekkor a mitralis annuluson szöveti Doppler technikával mért korai (Ea) és késői (Aa) maximális diasztolés sebességek használata segít a normálistól való elkülönítésben. A legsúlyosabb (grade III) diasztolés funkciózavar a restriktív diasztolés diszfunkció, mely esetében az E/A hányados nagyobb mint 2, a DT pedig rövidebb, mint a normál érték. A psoriasisos betegek TNF gátló kezelés előtti adatainak és a kontroll csoport adatainak elemzése során az összehasonlítás előtt a vizsgált folyamatos változók (kor, bal kamrai E_A, bal kamrai DT, bal kamrai Ea_aA, jobb kamrai átmérő, jobb pitvari átmérő, TAPSE, jobb kamrai szabad fal csúcssebessége, jobb kamrai Tei index, balkamrai Tei index) tekintetében először azok eloszlását vizsgáltuk Shapiro-Wilk teszt alkalmazásával. A jobb kamrai és jobb pitvari átmérők eloszlása egyik csoport esetén sem mutatott szignifikáns eltérést a Gauss-eloszlástól (Jk átmérő, jobb pitvar méret), ezért ezen paramétereknek a két csoportban mért átlagát 2 mintás t-próbával hasonlítottuk össze. A többi jellemző értékét a két csoportban nemparaméteres Mann-Whitney próbával hasonlítottuk össze, és az összefoglaló táblázatban középtértékeket a mediánnal jellemeztük.

A TNF- α gátlók szívfunkciókra gyakorolt hatásának vizsgálata során a különféle TNF gátlókkal kezelt psoriasisos betegeket egységes csoportként elemeztük, tekintve, hogy az életkor, diagnózis megállapításakor életkor, valamint a betegség fennállási ideje nem különbözött szignifikánsan a különféle TNF- α gátlókkal kezelt csoportok között. Emellett a normális és a nem normális eloszlású adatok, illetve változások varianciaanalízis, illetve a Kruskal-Wallis-próba szerint nem különböztek szignifikánsan a 3 (infiximab, adalimumab és etanercept) kezelési csoportban. Ez esetben a vizsgált adathalmazt a TNF- α gátló kezelés adására kialakult személyenkénti változások képezték. Első lépésben most is az adatok (a változások) normalitásának ellenőrzése történt Shapiro-Wilk próbával. A bal kamrai Ea_aA, a TAPSE, a jobb kamrai szabadfal systolés csúcssebesség, valamint a bal kamrai és jobb kamrai Tei változása nem tért el a Gauss-eloszlástól, ezért ezek vizsgálatára párosított t-próbát végeztünk. A többi paraméter változásának elemzésére (BMI, bal kamrai E/A, bal kamrai DT, jobb kamrai és pitvari átmérők) nemparaméteres Wilcoxon-próbát végeztünk. Szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük. Az adatok megoszlásának ábrázolására „box and whiskers” diagramokat használtunk. A statisztikai elemzésre az IBM SPSS Statistics 22 programcsomagot használtuk.

III.4. A SZOROS KONTROLL ELVÉNEK ALKALMAZÁSA AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉBEN

Betegek

A vizsgálat saját kezdeményezésű tudományos célú követéses vizsgálat volt, melyet a Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet Reumatológiai Szakrendelésén végeztünk, 224 beteg részvételével. A vizsgálatba frissen

gondozásba vett 40–95 év közötti primer involúciós osteoporosisban szenvedő betegeket választottunk be, akik aláírták a beleegyező nyilatkozatot. Nem vehettek rész azok a betegek, akik egyéb, a csontdenzitást befolyásoló betegségben (hypothyreosis, hyperthyreosis, primer hyperparathyreosis, malabsorbtios szindróma, reumatoid arthritis, veseelégtelenség, alkoholizmus), a csontsűrűséget befolyásoló gyógyszeres kezelésben (steroidok, tiazidok, antikoagulánsok, protonpumpa gátlók, antiepileptikumok, pajzsmirigyhormonok glitazonok) vagy rosszindulatú daganatban szenvedtek. A vizsgálat során elsőként anamnézis felvétel, illetve fizikális vizsgálat történt. Regisztrálásra került a nem, az életkor, a BMI, a főbb társbetegségek (hypertonia, ischaemiás szívbetegség, hypercholesterinaemia, diabetes mellitus, alkoholizmus stb.) és a múltbéli osteoporotikus törések. Laborvizsgálat során ellenőriztük a szérum Ca, P, AP, TSH és PTH szinteket, illetve a BTM-eket (CTX-I, osteocalcin /OC/ szint). A vérvételek 8 órás éhezést követően reggeli órákban történtek. A szérum PTH, OC és CTX-I mérése elektrokemilumineszcenciás immunoassay segítségével történt (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany).

Végül AP irányú DEXA vizsgálat történt a lumbális gerincszakaszon (L1-L4) és a bal femurnyakon. Minden beteg legalább 1000 NE D3-vitamin és 1000 mg Ca pótlásban részesült, a specifikus antiporotikus terápiáról a jelenleg érvényes irányelvek szerint a kezelőorvos saját belátása alapján döntött. A betegeket random módon két csoportba (szoros kontroll csoport és rutin kezelési csoport) osztottuk az első vizitkor.

A szoros kontroll csoport betegek 3 havonta jelentek meg vizsgálatra. Ennek során minden alkalommal megtörtént a biokémiai markerek vizsgálata, a beteg kikérdezése a gyógyszereszedési szokásairól, valamint felvilágosítása a gyógyszerek pontos szedésének fontosságáról. A második vizittől kezdve a gondozást végző orvos a laboratóriumi leletek eredménye alapján a következő lehetőségek közül választhatott:

1. Amennyiben a PTH és/vagy a CTX-I szintek a normál tartományban voltak, vagy csökkentek a kiindulási értékhez képest csökkentek, akkor a terápiát változatlanul hagyva visszarendelhetette a beteget 3 hónap múlva.

2. Ha a PTH és/vagy a CTX-I szintek a kiindulási értékhez képest emelkedtek, akkor

a kezelőorvos saját döntése alapján ismét felhívhatta a beteg figyelmét a pontos gyógyszerelés fontosságára, megemelhette a kalcium, illetve D-vitamin adagját, a kalcium bevitel formájának változtatására tehetett javaslatot, ugyanazon hatóanyag intravénás adását rendelhetette el vagy gyógyszert válthatott azonos vagy eltérő hatástani csoportú szert választva.

A rutin kezelési csoport betegek évente egyszer jelentek meg a szakrendelésen, kalciumból, D-vitaminból és antiporotikumból álló, szakmai protokoll szerinti terápiát kaptak, mely a vizsgálat ideje alatt nem módosult.

Egy év átlagos követési idő után mindkét csoportban ismételt DEXA vizsgálat történt., gondozást végző orvos pedig kikérdezte a beteget a követési idő alatt bekövetkezett törésekre nézve. Mindezek mellett a betegek gyógyszereszedési fegyelmét is vizsgáltuk olyan módon, hogy az eltelt periódusban az előírt gyógyszerek milyen hányadát nem vette be valamilyen okból kifolyólag. Megfelelőnek akkor tekintettük a compliance-t, ha a beteg az előírt gyógyszerek legalább 80%-át bevette a vizsgált periódus alatt. Ezt követően a nyert adatokat statisztikailag elemeztük.

A statisztikai vizsgálatot IBM SPSS Statistics 22.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) programcsomag segítségével végeztük el. Ennek során null-hipotézisünk az volt, hogy a szoros kontroll csoport betegek a követési idő alatt nagyobb BMD nyereségre tesznek szert és kevesebb törést szenvednek el, mint a rutin módszer szerint gondozott betegek.

A kontroll vizsgálatok gyakorisága alapján (3 hónap és 12 hónap) osztottuk két csoportra a betegeket. A kiinduláskori és a követési idő végén elkészített DEXA vizsgálatok adatai alapján kiszámoltuk a BMD abszolút változását (BMD2-BMD1) illetve a relatív változást (BMD2/BMD1). A két csoport adatai normalitásának vizsgálatára Shapiro-Wilk-tesztet használtunk. A nem normál eloszlású csoportok adatait Mann-Whitney-tesztel hasonlítottuk össze. Tekintve, hogy a betegek életkora és a követési idő is különbözött a két csoportban, általános lineáris modellel vizsgáltuk a kor, a mérések között eltelt idő, illetve a vizitek gyakoriságának hatását a csontsűrűségek változásaira. Tekintettel arra, hogy a két DEXA között eltelt idő szignifikánsan befolyásolta az eredményeket, csak azoknak a betegeknek az adatait elemeztük a továbbiakban, akiknek követési ideje nem haladta meg a 24 hónapot, így módon a követési idő már nem volt szignifikánsan különböző a két csoportban. A terápiára alkalmazott gyógyszerek okozta potenciális inhomogenitás kizárására a statisztikai elemzést a raloxifen kezelésben részesülők kizárása után is megismételtük, így a végső elemzésbe a szoros kontroll csoport betegei közül 103 beteg került be.

Az adatok megoszlásának ábrázolására gyakorisági hisztogramot, illetve doboz („box and whiskers”) diagramot használtunk. A statisztikai vizsgálatok eredményét akkor tekintettük szignifikánsnak, ha a változások statisztikai valószínűsége nem lépte túl a 0.05-öt (a véletlen ugyanilyen változásokat 5%-os valószínűséggel produkálna).

IV. EREDMÉNYEK

IV.1. IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

IV.1.1. Gyulladás szcintigráfiás vizsgálatok reumatológiai kórképekben

IV.1.1.1. A progresszív szisztémás sclerosisos betegek szívizom-érintettségének myocardium Ga-67-citrát szcintigráfiás vizsgálata

Fokozott radiofarmakon felvételt 5 sclerodermás beteg esetében találtunk. 1 esetben gyengén pozitívnak, 4 esetben egyértelműen pozitívnak (az intenzitás a sternumával közel megegyező), minősítettük a radiogallium felvételt.

A pozitívnak minősített esetek közül 3 tartozott a diffúz sclerodermás csoportba. Az átlagos követési idő, illetve a betegség fennállásának átlagos időtartama a pozitív és negatív esetekben hasonló volt. A pozitív csoportba tartozók életkora viszont szignifikánsan magasabb volt ($60,8 \pm 5,0$ év) a negatív csoportba tartozókéknál ($44,6 \pm 10,7$ év) ($p < 0,007$ t próbával). A betegség előrehaladottabb életkorban kezdődött a pozitív esetekben ($54,6 \pm 9,5$ év) szemben a negatív esetek fiatalabb, a betegség diagnózisának felállítása kori életkorával ($35,3 \pm 10,4$ év). A bőr érintettségének kiterjedtsége nem különbözött a pozitív és negatív csoportban. A pozitív csoportba tartozók egyikében sem észleltünk myositisre utaló klinikai, illetve laboratóriumi tüneteket.

Myocardiális necrosisra jellemző CK, illetve LDH enzim emelkedést, illetve akut myocarditisre jellemző klinikai és/vagy EKG elváltozást egy esetben sem találtunk, echocardiográfiás vizsgálattal pedig nem volt észlelhető pericarditisre jellemző eltérés. Továbbmenve a szisztolés és diasztolés funkcióra jellemző paraméterek (beleértve a végszisztolés és végdiasztolés térfogatokat, az ejekciós frakciót, a frakcionális rövidülést és az izometriás

relaxációt) nem különböztek a pozitív és a negatív csoportban. Az E/A arány szintén hasonló volt mindkét csoportban. Az 5 pozitívnak minősített betegnél elvégzett MRI vizsgálat nem igazolt mediasztinális nyirokcsomó megnagyobbodást, ami potenciálisan félreértelmezhető szcintigráfias lelethez vezethetett volna.

IV.1.1.2. Reumatoid arthritises betegek leukocytá izületi szcintigráfias vizsgálata

IV.1.1.2.1 A reumatoid arthritis betegség aktivitásának Tc99m HMPAO leukocytá izületi szcintigráfias vizsgálata

A betegpopulációban talált átlagos DAS score viszonylag magas ($4,7 \pm 1,1$) volt. A betegek túlnyomó többségében érdemi aktivitás fokozódás csak a kezek és a lábak kis ízületeinek, illetve a csuklóknak és bokáknak megfelelően volt megfigyelhető, ezért ezen régiókra számoltuk ki a regionális radiofarmakon felvétel értékét.

A Tc99m jelzett leukocyták akkumulációjának mértéke (kumulatív radiofarmakon felvételi index) sem a betegek életkorával, nemével, sem a betegség fennállásának időtartamával, sem a beteg saját, általános állapotának súlyosságára vonatkozó 100 mm-es vizuális analóg skálán mért véleményével, illetve egyetlen laboratóriumi paraméterrel sem mutatott statisztikailag jelentős összefüggést. Egyértelműen szignifikáns összefüggés volt viszont ($p < 0,01$) a kezek és lábak regionális radiofarmakon felvételének mértékéből adódó kumulatív index (CRI) és a duzzadt ízületek száma között. A duzzadt ízületek felvételi index (CRI) és a duzzadt ízületek száma

IV.1.1.2.2. A Tc99m jelzett antigranulocytá szcintigráfia szerepe korai reumatoid arthritises betegekben

A vizsgálat kezdetén a kezek MRI vizsgálata során észlelhető erózió score $25,11 \pm 12,82$, a kezdeti synovitis score $4,32 \pm 4,02$, a szcintigráfias vizsgálat során pedig a kezek CRI indexe $0,15 \pm 0,12$ volt.

A $13,26 \pm 2,52$ hónapos követési idő elteltével az MRI vizsgálattal mért erózió score $43,11 \pm 22,23$ -nak, a synovitis score pedig $5,32 \pm 6,16$ -nak adódott.

Statisztikailag értékelhető korrelációt nem találtunk a betegek életkora, neme, betegség fennállási ideje, a reumatoid faktor pozitivitás és az eróziók kifejlődése között.

Ugyanakkor közepesen erős összefüggés mutatkozott a betegség aktivitása (DAS28) és a kezdeti synovitis score ($\kappa=0,622$, $p=0,042$) között. Az újabb eróziók kialakulása összefüggött a kiinduláskori erózió score-al ($\kappa=0,523$, $p=0,022$) és az anti CCP pozitivitással ($p=0,021$).

A szcintigráfias vizsgálattal mért CRI index összefüggött az anti-CCP pozitivitással ($p=0,048$) valamint a kiinduláskori MRI synovitis score-al, de nem mutatott kapcsolatot az 1 év követési idő alatt kifejlődött eróziók mértékével.

IV.1.2. Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfias vizsgálatok reumatológiai kórképekben

IV.1.2.1. A nyelőcső motilitás zavarainak nyelőcső szcintigráfias vizsgálata kevert kötőszöveti betegségben

A radiofarmakon oesophagealis tranzitidejének nyomon követése kapcsán a nyelőcső-tranzit megnyúlását a betegek 59%-ában észleltük.

A gastrografinos nyeletéses röntgen-vizsgálat során 54%-ban találtunk motilitászavart. A 13 klinikailag is dysphagiás beteg esetén mindkét módszer 8-8 betegnél jelzett pozitivitást. Összevetettük a nyelőcső

szcintigráfiás és a nyeletéses röntgen-vizsgálat során kapott eltéréseket, a két vizsgálat eredményei közötti összefüggés a Fisher-féle exact teszt szerint nem volt szignifikáns.

Azon betegeknél, akiknél a radioizotópos vizsgálat során megnyúlt tranzitidőt észleltünk, a betegség felfedezésekor fennálló átlagos életkor $41,3 \pm 11,9$ év volt, ami szignifikánsan magasabb volt, mint a normális nyelőcső tranzittal rendelkezőknél ($38,5 \pm 9,8$ év). A többi klinikai, illetve laboratóriumi paraméterrel nem sikerült statisztikailag szignifikáns összefüggést találnunk, valószínűleg a viszonylag kicsiny esetszám miatt.

V.1.2.1. A Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfia diagnosztikai és prognosztikai szerepe nem differenciált kötőszöveti betegségben (UCTD)

A vizsgált és követett 145 beteg kiinduláskori klinikai és laboratóriumi adatait elemezve polyarthritist 116 (80%), Raynaud jelenséget 70 (48,3 %), dysphagiát 43 (29,6%), xerophthalmiát 38 (26,2%), sclerodactyliát 37 (25,5%), myalgia/nyomást és oesophagitist 36-36 (24,8%-24,8%), thrombosit 34 (23,4%), tüdőérintettséget 30 (20,7%), központi idegrendszeri tüneteket 28 (19,3%), neuropathiát 24 (16,6%), xerostomiát 23 (15,9%), bőrtüneteket 22 (15,2%), serositist 15 (10,3%) a kezek és lábak Rtg vizsgálata során eróziókat 12 (8,3%) esetben észleltünk. Ami a laboratóriumi/immunlaboratóriumi tüneteket illeti, ANA pozitivitást 70 (48,3%), Waaler-Rose pozitivitást 58 (40%), emelkedett CRP szintet 52 (35,9%), fokozott We értéket és aRNP pozitivitást 45-45 (31-31%), aDNA pozitivitást 35 (24,1%), aENA pozitivitást 30 (20,7%), aCL IgG pozitivitást 29 (20%), aCL IgA pozitivitást 28 (19,3%), a β 2GP1 IgM pozitivitást (18,6%), a β 2GP1 IgA pozitivitást 17 (11,7%), aCL IgM pozitivitást 25 (17,2%), a β 2GP1 IgG pozitivitást és aSSA pozitivitást 24-24 (16,5-16,5%), aSSB pozitivitást 14 (9,7%), alacsony CH50 szintet 16 (11%), aSm pozitivitást 15 (10,3%), leucopeniát 11 (7,6%), thrombopeniát, aScl70 pozitivitást és ANCA pozitivitást 8-8-8 (5,5-5,5-5,5%), antiJo1 pozitivitást 4, anticentromer pozitivitást 3 esetben találtunk.

Az átlagosan 2 év követési idő alatt 57 betegnél fejlődött ki CTD, ez a betegek 39,3%-ának felelt meg. Ezen betegk közül 22 esetben (38,6%) RA, 13 esetben (22,8%) MCTD, 8 esetben (15,8%) SS, 6 esetben (10,5%) SLE, 4 esetben (7 %) PSS, 3 esetben (5,3%) szisztémás vasculitis és 1 esetben PM.

A nyelőcső szcintigráfia prediktív értéke CTD-be való átmenetre

A vizsgálat kezdetén nyelőcső szcintigráfiával kimutatható motilitászavar 66 esetben (45,5%-ban) volt kimutatható, ezek közül 47 beteg (71,2%) teljesen tünetmentes volt.

Az 57 UCTD beteg közül akinél definitív CTD fejlődött 33 betegnél (57,9%) míg az UCTD stádiumban maradt "stabil UCTD" betegeknél 37,5%-ban (n=33) volt kimutatható szcintigráfiás motilitászavar. Másként fogalmazva, a stabil UCTD populáció 88 betegének nagy részénél 55 esetben (62,5%) volt negatív a nyelőcső szcintigráfia. A szcintigráfiás pozitívitas esetén a CTD-be való átmenetre való esélyhányadost (OR) a Fisher-féle exact teszt alapján 2,292-nek, (CI:1.160-4.525; p=0,0178), a pozitív prediktív értéket 42,8%-nak, a negatív prediktív értéket pedig 73,3%-nak találtuk.

A szcintigráfiás motilitászavar jelenléte emellett statisztikailag szignifikáns korrelált az ANA (p=0,006), az anti-cardiolipin IgA, (p=0,46) az anti- β 2glycoprotein1 IgM (0,039) autoantitest pozitivitással valamint a bőrtünetek (rash) jelenlétével (0,02).

IV.2. A D3 VITAMIN ELLÁTOTSÁG ÉS A D3 VITAMIN HATÁS VIZSGÁLATA OSTEOPOROSISBAN ÉS IMMUNMEDIÁLT REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

IV.2.1. A D3 vitamin ellátottság és hatás vizsgálata osteoporosisban

IV.2.1.1. A biszfoszfonát rezisztencia áttörése alfacalcidol alkalmazásával

BMD változások az átlagosan egy éves alfacalcidol kezelést követően

Az átlagosan 396.5 ± 21.3 napig tartó, 70 mg/hét alendronát és napi 0,5 µg alfacalcidol kombinációjával végzett kezelés után a következő változásokat figyeltük meg (medián értékek): az alkari BMD $0,007 \text{ g/cm}^2$, a lumbalis gerinc (L_{1-4}) BMD pedig $0,0115 \text{ g/cm}^2$ értékkel növekedett. A relatív, százalékos változások a két mérési helyen 2,18% illetve 1,38%-nak adódtak. A femurnyak BMD értékek szignifikáns változást nem mutattak a vizsgálat ideje alatt.

A denzitometriás értékek (mind a BMD mind a T-score vonatkozásában) az induláskori értékekkel összehasonlítva a követési idő elteltével statisztikailag szignifikáns mértékben javultak (Wilcoxon's signed rank test, $p < 0,001$).

A kémiai labor paraméterek változásai az átlagosan egy éves alfacalcidol kezelést követően

Az induláskori szérumban mért Ca szintek átlaga $2,341 \text{ mmol/l}$ (SD $0,106 \text{ mmol/l}$), a foszfor szinteké $1,181 \text{ mmol/l}$ (SD $0,169 \text{ mmol/l}$) volt, a reggeli első vizeletben mért Ca/creatinin ürítés aránya pedig átlagosan $0,252$ (SD $0,161$) volt. Egy év kezelés után a szérumban mért Ca szint átlagosan $0,06 \text{ mmol/l}$, a reggeli első vizeletben mért Ca/kreatinin arány $0,1$ értékkel növekedett, míg a szérumban mért P szint $0,05 \text{ mmol/l}$ -rel csökkent. Az észlelt változások statisztikailag szignifikánsnak bizonyultak (Wilcoxon's signed rank test, $p < 0,001$). Szintén szignifikánsan, bár klinikailag nem jelentős mértékben (átlagosan 13 U/l -rel) csökkent a szérumban mért alkalikus foszfatáz enzim szintje a követési idő elteltével.

A csontanyagcsere biokémiai paramétereiben észlelt változások az átlagosan egy éves alfacalcidol kezelést követően

A szérumban mért parathormon (PTH) szintje várakozásainknak megfelelően alakult. Induláskor magasabb PTH értékeket 32 beteg esetén mértünk, ez a szám a vizsgálat egy éve alatt 16-ra csökkent. A szérumban mért PTH szintje a vizsgálat végére szignifikánsan alacsonyabb volt (az átlagos változás $-10,7 \text{ pg/ml}$ volt). A szérumban mért osteocalcin szint átlagosan $0,4 \text{ ng/ml}$ értékkel, a vizelet D-Pyr/creatinine arány $0,2 \text{ nmol/mmol}$ értékkel csökkent. Bár ezen értékek elég jelentős szórást mutatnak, a változásokat statisztikailag szignifikánsnak találtuk (Wilcoxon's signed rank test, $p < 0,001$).

Mellékhatások, újabb törések

3 esetben észleltünk enyhe, 3 mmol/l -t el nem érő hypercalcaemiát, egyéb klinikailag jelentős mellékhatást nem találtunk.

Amint fentebb említettük, 10 beteg anamnézisében szerepelt legalább egy prevalens csigolya vagy kis traumára bekövetkezett perifériás törés. 4 új vertebrális törést és 2 perifériás törést (mindkettő csuklótáji) regisztráltunk

a követési idő alatt, a vertebrális törések közül 2 olyan betegben következett be, amely már rendelkezett prevalens csigolyatöréssel.

IV.2.1.2. A szekunder hyperparathyreosis hatása a biszfoszfonát kezelés effektivitására

A PTH szintek és a csontdenzitás változásai a követési idő alatt

Összesen 112 beteg esetében mértünk a gondozásba vételkor normális parathormonszintet, 26 esetben volt a PTH a normál tartomány fölött volt. Az L1-L4 csigolyák, valamint a bal femurnyak AP irányú DEXA vizsgálattal mért BMD értéke kiinduláskor $0,854 \pm 0,108 \text{ g/cm}^2$, valamint $0,768 / \pm 0,115 \text{ g/cm}^2 \text{ g/cm}^2$ volt.

Átlagosan 1 év követési idő után az adekvát kezelés mellett mind a lumbalis gerincszakaszon, mind a femurnyakon mért csontdenzitás emelkedett. A lumbalis szakaszon a BMD $0,890 \pm 0,111 \text{ g/cm}^2$ -nek, a femurnyakon mérve pedig $0,773 \pm 0,111 \text{ g/cm}^2$ -nek adódott, azaz a lumbalis szakaszon $0,036 \text{ g/cm}^2$, míg a femurnyakon $0,005 \text{ g/cm}^2$ volt az átlagos BMD-nyereség.

Mivel mind a négy csontsűrűséget jellemző változó (lumbális és femorális, BMD és T-score) szerinti javuló és romló csontsűrűségű részcsoporthoz közül legalább az egyiknek a PTH értékei nem normális eloszlásúak a Kolmogorov-Szmirnov próba szerint, a PTH-értékek összehasonlítását nemparaméteres Mann-Whitney próbával végeztük.

A Mann-Whitney próba eredménye szerint a romló és nem romló lumbális csontsűrűségű csoport (akár a BMD, akár T-score szerint végezzük a csoportalkotást) kiinduló PTH-értékei szignifikánsan különböztek ($p < 0,0001$). Ha viszont a csoportokat a femorális csontsűrűség változása szerint alakítottuk ki (akár a BMD, akár T-score alapján), a PTH értékek nem különböztek szignifikánsan.

Az általános lineáris modellben a lumbalis gerinc BMD relatív változása erősen szignifikáns függést mutatott a kiindulási PTH szinttel ($p < 0,0001$). A femurnyak esetében a BMD változás és a kiinduláskori szérumban PTH szint között szignifikáns összefüggést nem találtunk. Egyéb változók (kor és a nem) és a BMD változás között szignifikáns összefüggést szintén nem találtunk ($p > 0,05$).

Abból a célból, hogy megtaláljuk a kiindulási PTH szint prognosztikai szempontból optimális határértékét, amely leginkább elválasztja a romló és javuló lumbális csontsűrűségű csoportot gyakorisági hisztogramot készítettünk. Ennek alapján amennyiben a PTH értéket 5 pg/ml egységenkénti bontásban ábrázoltuk, a lumbalis gerincen ez a 60-as pg/ml értéknek felelt meg. A femurnyak esetében a gyakorisági hisztogram a javuló és romló csontsűrűségű csoport között érdemi különbséget nem igazolt.

Törések bekövetkezése a követési idő alatt

A vizsgálat ideje alatt 1 esetben észleltünk újonnan bekövetkezett vertebrális, 5 esetben pedig perifériás törést.

IV.2.2. A D3 vitamin ellátottság és a D3 vitamin hatás vizsgálata immunmediált reumatológiai kórképekben

IV.2.2.1. Az alfacalcidol klinikai és immunológiai hatásainak vizsgálata arthritis psoriaticában

Klinikai hatások

A vizsgált 19 beteg demográfiai adatai némileg különböztek egymástól. A kezelt (osteopeniás) csoport összességében idősebb volt (60 ± 8 év) mint a kontroll csoport (53 ± 13 év), a különbséget azzal magyarázzuk, hogy a kor előrehaladásával a csökkent csonttömeg prevalenciája magasabb, ami azt is jelenti, hogy az idősebb betegek nagyobb eséllyel kerültek a kezelt csoportba. Mindezekel együtt azt gondoljuk, hogy az életkorbeli különbség nem befolyásolta szignifikánsan a betegek immunológiai státuszát. A Ps fennállási ideje rövidebb volt a kezelt, mint a kontroll csoportban (15 ± 11 vs. 21 ± 8 év), az arthritises tünetek fennállási idejében viszont már nem volt lényeges különbség ($7,7 \pm 6$ vs. $8,4 \pm 1,4$ év).

A vizsgálat kezdetén a betegség specifikus klinikai (VAS, PASI, DAS28) és laboratóriumi adatok nem különböztek jelentősen a kezelt és a kontrollcsoportban. A VAS-index átlagosan $5,67 \pm 1,7$ cm vs. $5,96 \pm 2,05$ cm, a DAS28 $4,54 \pm 1,09$ vs. $4,91 \pm 2,1$ és a PASI-pontszám $12,8 \pm 4,26$ vs. $11,9 \pm 4,42$, a szérum kalciumszintje $2,34 \pm 0,1$ mmol/l vs. $2,29 \pm 0,06$ mmol/l, a vizelet Ca/kreatinin arány $0,33 \pm 0,19$ vs. $0,25 \pm 0,29$ volt a kezelt, illetve a kontroll ágban.

A vizsgálat hat hónapja alatt a kezelt csoportban a DAS28 folyamatos csökkenését észleltük ($p=0,048$ az első és a harmadik vizit között) míg a kontrollcsoportban az ízületi betegség aktivitása szignifikánsan nem változott. A többi klinikai és rutin laboratóriumi paraméterben (beleértve a szérumkalciumszintet és a vizelettel történő kalcium ürítést) érdemi eltérést nem találtunk a vizsgálat során.

Immunlaboratóriumi változások

A két csoport kiinduláskori immunológiai paraméterei között érdemi különbség nem volt kimutatható.

A kezelt csoport adatait áttekintve a következő eredményeket kaptuk:

1. Szignifikáns mértékben csökkent a CD69+ (aktivált) T-sejtek aránya ($1,54 \pm 1,15\%$ vs. $0,56 \pm 0,33\%$, $p=0,04$) az első három hónapban.
2. Az első három hónap elteltével megfigyelhető volt az IFN γ -termelő CD8+ lymphocyták arányának ($7,6 \pm 3,44\%$ vs. $4,34 \pm 3,02\%$, $p=0,04$) és a szérum-IFN γ -szintnek a statisztikailag jelentős csökkenése is ($34,34 \pm 25,1$ pg/ml vs. $5,47 \pm 4,0$ pg/ml, $p=0,03$). Az IL-4- és IL-10-szintekben érdemi változást nem találtunk. Statisztikailag szignifikáns eltérést nem észleltünk a CD3+ T-sejtek, a CD19+ B-sejtek, az NK- (CD56+) sejtek, az aktivált monocyták (CD14+/CD16+) számarányában. Megjegyzendő azonban, hogy három hónap után a CD56+ NK-sejtek számarányának nem szignifikáns csökkenését figyeltük meg ($19 \pm 6,4\%$ vs. $16,43 \pm 6,7\%$), illetve az aktivált (HLA-DR-t expresszáló) T-sejtek számaránya is nem szignifikáns mértékben csökkent az első három hónap során ($3,5 \pm 2,59\%$ vs. $2,14 \pm 0,9\%$).

IV.2.2.2. D3 vitamin szintek és csontdenzitás, psoriasisban és arthritis psoriaticában szenvedő betegekben

Betegek

A vizsgálatba bevont összesen 72 betegben a női/férfi arány 40/32, az átlagéletkoruk $58,5 \pm 11,6$ év volt. Minden beteg anamnézisében szerepelt a Ps, a vizsgálat időpontjában 18 betegnek (25%) bőrtünete, 31 betegnek (43%) csak ízületi panasza, 23 betegnek (32%) mind ízületi, mind bőrtünete volt. A betegek átlagos életkora a diagnózis felállításakor $46,4 \pm 13,6$ év, a vizsgálatba való bevonáskor az átlagos követési idő $142,7 \pm 147,7$ hónap volt. A

bőrtüneteket enyhének tekintettük akkor, ha csak lokális kezelésben részesültek és közepesen súlyosnak-súlyosnak, ha szisztémás gyógyszeres kezelést kaptak (orális immunmoduláns kezelést és/vagy biológiai terápiát). Ennek megfelelően súlyos bőrtünet 34 beteg (47%) anamnézisében szerepelt, hajas fejbőr érintettség 54 beteg (73%), a hajlatok érintettsége 34 beteg (47%), köröm érintettség 50 beteg (69,4%) esetén volt észlelhető. A közepesen súlyos-súlyos bőrtünettel rendelkezők közül 5 beteg kapott biológiai terápiát (ustekinumab 1 beteg, infliximab 2 beteg, adalimumab 2 beteg). Az arthritis psoriatica 18 betegben axiális, 5 betegben oligoarticularis, 29 betegben polyarticularis típusú volt, 2 betegben distalis interphalangealis (DIP) ízületi érintettség volt észlelhető. A PsA gyógyszeres terápiája axiális és DIP ízületi érintettség esetén NSAID-t, oligo- vagy polyartikuláris típusban methotrexat bázisterápiát és időszakos NSAID terápiát foglalt magába, egy oligoartikuláris formában szenvedő beteg részesült biológiai terápiában (golimumab kezelésben). A betegek átlagos BMI értéke $29,08 \pm 6,88$ kg/m² volt, a túlsúlyos (BMI 25 feletti) betegek száma 43 (60%), ezen belül 19 (24%) beteg BMI értéke 30 feletti volt.

A D3 vitamin ellátottság és annak összefüggései

Az optimálisnak tekintett 75 nmol/l-es szérumban 25(OH)D3 vitamin szintet véve alapul, 45 betegnél (63%) találtunk inadekvát D3 vitamin ellátottságot, ezek 56%-ának (25 beteg) volt 50 nmol/l alatti a szérumban 25(OH)D3 szintje. A szérumban 25(OH)D3 szint és a BMD között a lépésenkénti lineáris regressziós analízis szerint statisztikailag szignifikáns összefüggést nem találtunk ($p > 0,1$).

A szérumban 25(OH)D3 vitamin szintje és a BMI között erősen szignifikáns negatív összefüggést találtunk ($p = 0,018$). Box and whiskers diagrammokon vizsgálva a túlsúlyos betegekben (BMI > 30) az alsó negyedelő pont értéke 36,34 nmol/l, a medián 55,88 nmol/l, a felső negyedelő pont értéke 77,395 nmol/l, míg a normál testsúlyúakban ugyanezek 53,205 nmol/l-nek, 74,43 nmol/l-nek és 97,425 nmol/l-nek adódtak. A szérumban 25(OH)D3 vitamin szintet és a BMI-t folyamatos változóként vizsgálva is szoros negatív korrelációt találtunk ($p < 0,0001$).

Mindezekon túlmenően nem találtunk statisztikailag jelentős összefüggést a BMI és a bőrtünetek súlyossága, valamint az ízületi aktivitási indexek között sem ($p > 0,1$). Nem különbözött a BMI a csak bőrtünettel, a csak ízületi tünettől és ezek mindegyikével jellemezhető betegcsoportokban sem.

A betegség klinikai jellemzői közül több változó is összefüggést mutatott viszont D3 vitamin ellátottsággal. Azoknak a betegeknek, akiknek a bőrtünetei szisztémás kezelést igényeltek (közepesen súlyos-súlyos Ps) a szérumban 25(OH)D3 vitamin szintje szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a csak helyi kezelésre szorulóké (alsó-medián-felső negyedelőpontok értékei 32,1 nmol/l-51,19 nmol/l-75,03 nmol/l vs. 45,33 nmol/l-61,17 nmol/l-83,75 nmol/l) ($p < 0,05$). Emellett az érintett bőrterület nagysága (Body Surface Area, BSA) és a D3 ellátottság is negatív korrelációt mutatott ($p = 0,026$), normális 25(OH)D3 szint mellett szignifikánsan kisebb volt az érintett bőrterület, mint alacsony 25(OH)D3 szint mellett.

Az axiális érintettséggel járó PsA alcsoportban az inadekvát (75 nmol/l alatti) 25(OH) D3 vitamin szint esetén magasabbnak találtuk a BASDAI score-t, de ez a különbség a statisztikai szignifikancia határán volt ($p = 0,05$), elsősorban tendenciaként volt értékelhető. A polyartikuláris formát jellemző DAS28 aktivitási index

viszont igen erős korrelációt mutatott az inadekvát D3 ellátottsággal: az alacsonyabb 25(OH)D3 vitamin szintekhez magasabb DAS28 értékek társultak.

Hasonló statisztikai analízist nem tudtunk végezni az oligoartikuláris és DIP ízületi érintettséggel járó forma esetén a kis betegszámok miatt.

A BMD és annak összefüggései

A vizsgált 72 beteg közül csökkent csontdenzitást (T-score < -1- -2,5) 44 esetben (61,1%-ban) észleltünk, 4 esetben (5,5%) ez elérte az osteoporotikus tartományt (T-score < -2,5). Mind a lumbális gerincen, mind a femurnyakon AP irányból mért BMD összefüggésben volt a betegség típusával. A csak bőrtünettől rendelkező betegek (P) csontdenzitása szignifikánsan alacsonyabb volt mindkét régióban, mint az ízületi gyulladásban vagy ízületi gyulladásban is szenvedő betegeké (PsA). Az ágyéki gerincen ez az összefüggés kifejezettebb volt ($p < 0,01$), de a femurnyak esetében is szignifikánsan magasabbnak találtuk ($p < 0,05$) az arthritises, mint a csak bőrtünettől bíró betegek csontdenzitását. Az ágyéki gerincen mért BMD tekintetében a psoriasisos arthritises betegekben az alsó-medián-felső negyedelőpontok értékeit 0,920 g/cm²-0,999 g/cm²-1,135 g/cm²-nek, míg az arthritises populációban 1,036 g/cm²-1,128 g/cm²-1,253 g/cm²-nek találtuk. Ugyanez a femurnyak BMD esetében 0,763 g/cm²-0,869 g/cm²- 0,970 g/cm²-nek illetve 0,862 g/cm²-0,955 g/cm²-1,039 g/cm²-nek adódott.

Azt is vizsgáltuk, hogy az életkoron kívül az egyéb klinikai változók (BMI, szérumban 25(OH)D3 szint, a betegség típusa, a nem) közül melyek befolyásolják legerősebben a betegek csontdenzitását. Azt találtuk, hogy a lumbális gerincen mért BMD korrelált a BMI-vel ($p = 0,003$) és a betegség típusa is szignifikánsan befolyásolta azt (az arthritis fennállása ugyanolyan BMI mellett magasabb csontdenzitást eredményezett), ($p = 0,015$), míg az életkor hatása nem volt jelentős. A femurnyakon mért BMD ezzel szemben legszorosabban (és negatívan) az életkorral korrelált ($p = 0,0002$), ezen felül csak a BMI-nek volt szignifikáns (pozitív) hatása a csontdenzitásra ($p = 0,015$).

V.3. A KOMORBIDITÁSOK ÉS A TNF GÁTLÓK CARDIÁLIS HATÁSAINAK VIZSGÁLATA PSORIASISBAN/ARTHRITIS PSORIATICABAN.

V.3.1. Komorbiditások korai és késői kezdetű psoriasisban

A korai és késői kezdetű psoriasisos betegek demográfiai és betegség specifikus adatai

A vizsgálatba bevont 377 psoriasisos beteg közül 67,6%-uk (255 beteg) tartozott a korai kezdetű, míg 32,4%-uk (122 beteg) a késői kezdetű psoriasisos csoportba. A korai kezdetű csoport átlagos életkora 43,5 (SD:16,1) év, míg a késői kezdetű csoporté 62,1 (SD:9,0) év volt a vizsgálat kezdetén ($P < 0,0001$).

A korai kezdetű csoport betegeinek családjában szignifikánsan gyakrabban fordult elő psoriasisos beteg (39,6% vs. 28,6%, $p = 0,018$) és gyakoribb volt a betegség kezdetén a hajas fejbőr érintettsége (43,9% vs. 29,5%, $p = 0,005$).

A betegség súlyosságában nem észleltünk jelentős különbsége a két betegcsoportban akkor sem, ha a bőrtüneteket (PASI, BSA) és akkor sem ha az alkalmazott terápiát vettük alapul és a köröm érintettség illetve a dohányzás gyakorisága sem különbözött a korai és késői kezdetű psoriasisos betegek között.

Elhízás és derékkörfogat a korai és késői kezdetű psoriasisban

Az elhízott (BMI > 30 kg/m²) betegek aránya a korai kezdetű csoportban 22,0% (56/255), a késői kezdetű csoportban 41,0% (50/122), az átlagos BMI pedig 26,6 (SD:4,5) és 29,5 (SD:4,4) volt. A multivariációs analízist az életkor torzító hatásának korrekciójával együtt alkalmazva is gyakoribb volt az elhízás a késői kezdetű csoportban, a különbség az 55 év feletti életkorban vált statisztikailag szignifikánssá. Mindezek mellett a késői kezdetű psoriasisos csoport betegek között az életkorral egyre fokozódik az elhízás esélye, kiemelkedően magas esélyhányadost (OR:5,205, CI: 1,517-17,860) észleltünk a 75 évnél idősebb betegekben a hasonló korú, de korai kezdetű psoriasisos betegekkel összehasonlítva.

Kórosan emelkedett derékkörfogatot a korai kezdetű psoriasisos csoport 47,8%-ában (122/255), a késői kezdetű psoriasisos betegek 63,9%-ában (78/122) észleltünk. Az életkorra korrigálva is szignifikánsan nagyobb volt a kórosan emelkedett derékkörfogat esélye idősebb korban, a korai és késői csoport közötti különbség pedig 55-65 év közötti életkorban mutatkozott szignifikánssá (OR: 2,287 /1,130-4,627/ és 2,758 /1,244-6,114/). A 45 év alatti és 75 év feletti korcsoportban a tendencia hasonló volt, de a különbség (valószínűleg az alacsonyabb betegszám miatt) nem érte el a szignifikancia szintjét.

Amennyiben a Ps kezdetekori életkort folyamatos változóként kezeltük akkor nagyon hasonló eredményre jutottunk, nevezetesen a késői kezdetű psoriasisos csoport esélyhányadosa mind az elhízásra, mind az emelkedett derékkörfogatra nézve emelkedett a korai kezdetű csoporthoz képest.

A PsA gyakorisága a korai és a késői kezdetű psoriasisban

PsA-ban szenvedő betegek aránya a korai kezdetű psoriasisban szenvedőkben 33,2% volt (125/377), ez nem különbözött lényegesen a késői kezdetű csoporthoz képest 32,2% (82/255) volt. A késői kezdetű psoriasisos betegek esetében a PsA prevalenciája alacsonyabb volt, mint a korai kezdetű betegek PsA prevalenciája ugyanezen életkorban. A különbség 50-65 év éves kor között vált szignifikánssá, ezt követően az életkor növekedésével fokozatosan csökkent.

Az egyéb komorbiditások gyakorisága a korai és a késői kezdetű psoriasisban

A depresszió prevalenciáját a korai kezdetű psoriasisban 10,0%-nak (24/242), késői kezdetű psoriasisban 13,4%-nak (15/112) találtuk. A multivariációs analízis szerint a szokásos 40 éves életkort tekintve cut-off értéknek érdemi különbség nem volt a két csoport között.

Nem volt továbbá érdemi különbség a korai és késői kezdetű csoportban a hipertonia, a kardiovaszkuláris betegségek, a hyperlipidaemia, és a csökkent csontdensitás tekintetében. A diabetes mellitus rizikójában a statisztikai szignifikancia szintjét el nem érő, de tendenciaként értékelhető különbséget találtunk a késői kezdetű psoriasisos betegek 65-75 év közötti korcsoport javára (OR: 1,8 /95% CI, 0,92-3,86/, P=0,08). Az immunmediált gyulladásos kórképek és a malignitások alacsony száma miatt érdemi következtetést nem tudtunk levonni.

V.3.2. A TNF gátlók kardiális hatásainak vizsgálata psoriasisban

Alapvető klinikai adatok

Összesen 44 psoriasisos és 45 korban és nemben illesztett kontroll személy adatait dolgoztuk fel, a női/férfi arány 16/ 28, illetve 22/23 volt. A psoriasisos betegek átlagéletkora $51,5 \pm 13,5$ évnek, a kontrolloké $55,1 \pm 9,19$ évnek bizonyult. A kontrollok között 15 beteg esetében degeneratív gerincbetegség, 30 esetben gastroesophagealis reflux igazolódott a mellkasi panaszok hátterében. A psoriasisos csoportban a betegség átlagos fennállási ideje $21,6 \pm 11,7$ év volt és átlagosan $29,4 \pm 12,2$ éves korban kezdődött. Infliximab kezelésben 19 beteg, adalimumab kezelésben 18 beteg, etanercept kezelésben pedig 7 beteg részesült. A biológiai terápiás kezelés átlagos időtartama $30,34 \pm 12,24$ hónap volt. Tekintve, hogy a TNF- α gátlás potenciálisan befolyásolhatja a betegek testsúlyát, ezért a kezelés előtt és azt követően meghatároztuk a body mass indexet is (BMI), mely értékelhető mértékben nem változott a kezelés alatt ($30,18 \pm 5,60$ versus $30,42 \pm 4,84$).

A psoriasisos betegek kiindulási adatainak és a kontroll csoport adatainak összehasonlítása

A jobb kamrai szisztolés funkciókat jellemző paraméterek (TAPSE és a jobb kamrai szabad fal csúcssebessége) szignifikánsan alacsonyabb értéket mutatott a psoriasisos betegekben, mint a kontrollokban. Bal kamrai diasztolés diszfunkció a psoriasisos csoportban 32 esetben (72%), a kontrollokban 27 esetben (60%) fordult elő. Az észlelt diasztolés funkciózavar minden esetben enyhe volt, azaz relaxáció zavart észleltünk ($E/A < 1$, DT: megnyúlt, $E_a/A_a < 1$). A globális kamrafunkciót jellemző Tei index a jobb kamra esetében a psoriasisos csoportban szignifikánsan magasabbnak (rosszabbnak) bizonyult. Tendenciájában a bal kamrai Tei index is rosszabb értéket mutatott a psoriasisosok esetén, a különbség azonban statisztikailag nem volt szignifikáns.

A TNF- α gátló kezelés hatása a psoriasisos betegek bal és jobb kamrai echocardiográfiás paramétereire

A jobb kamra funkciójának jellemzésére szolgáló paraméterek közül a TAPSE a TNF- α gátló terápiát követően szignifikánsan javult. A jobb kamrai szabad fal szisztolés csúcssebessége a biológiai terápiát követően szintén szignifikáns javulást mutatott.

A globális kamrafunkciót jellemző Tei index mindkét kamra esetében csökkent (javult) a biológiai terápia alatt, csökkenés (azaz a javulás) mértéke azonban nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét.

A fentebb említett kritériumok alapján kórosnak tekintett bal kamrai diasztolés funkció aránya a TNF- α gátló kezelést követően 72%-ról (32 beteg) 56%-ra (25 beteg) csökkent.

V.4. A SZOROS KONTROLL ELVÉNEK ALKALMAZÁSA AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉBEN

Betegek, alapvető klinikai adatok

A vizsgálat 224 résztvevője közül a szoros kontroll csoportba 111-en kerültek: 8 férfi és 103 női beteg, életkor átlaguk 71,18 év, az átlagos BMI $30,11 (\pm 4,14)$ volt. A vizsgálat kezdetén a következő gyógyszeres terápia indult: alendronát 76 betegnél, rizedronát 17 betegnél, ibandronát 10 betegnél (orális: 8; parenterális: 2) és raloxifen 8 beteg esetében. A megfelelő compliance-ű betegek aránya a biszfoszfonátokra nézve 82% (91 beteg), a kalciumra nézve 78,4% (87 beteg) a D3 vitaminra nézve pedig 85,5% (95 beteg). Az átlagos követési idő 14 (2,93) hónap volt. Hetvenkilenc betegnek szerepelt már megelőző osteoporotikus törés az anamnézisében. A követési idő alatt terápia váltás 18 esetben történt: 8 alkalommal a kezdetitől eltérő kémiai csoportú gyógyszerre váltottunk (alendronátról rizedronátra 3 esetben, alendronátról orális ibandronátra 1 esetben, alendronátról intravénás ibandronátra 1 esetben, raloxifenről alendronátra 1 esetben), ezen belül 2 alkalommal kétszer

váltottunk gyógyszert (alandronát-rizedronát-orális ibandronát illetve raloxifen-alendronát-orális ibandronát), 10 alkalommal azonos hatóanyagok közti váltás történt (alendronát tartalmú szer 6 esetben, rizedronát tartalmú szer 4 esetben). A követési idő alatt 2 vertebrális, 1 perifériás (felkar) törés következett be.

A DEXA vizsgálatok medián érték eredményei a vizsgálat elején/ végén a következők voltak: BMD L1-L4 0,842/0,881 g/cm²; BMD femurnyak: 0,745/0,749 g/cm².

A rutin kezelési csoportba 113 beteg került, 11 férfi és 102 nő, átlag életkoruk 74,42 év, az átlagos BMI 29,53 (± 3,42) volt. A terápia az egy éves követési idő alatt nem változott: alendronátot 89 beteg, rizedronátot 21 beteg, zolendronátot 3 beteg kapott. A jó compliance-ű betegek aránya a biszfoszfonátok esetében 67,2% (76 beteg), a kalcium esetében 61% (69 beteg), a D3 vitamin esetében 65,5% (74 beteg) volt. A DEXA vizsgálat alapján az átlagos BMD eredménye a vizsgálat elején/végén az L gerincen 0,903/0,915 g/cm², a femurnyakon 0,742/0,72 g/cm² volt.

A követési idő alatt 2 vertebrális, 2 perifériás (csukló) törés következett be. Az átlagos követési idő 14,59 (3,14) hónap volt. 68 betegnek szerepelt már megelőző osteoporotikus törés az anamnézisében.

A femurnyakon mért BMD változások közti abszolút és relatív különbséget statisztikailag elemezve az találtuk, hogy a BMD javulást mutató betegek összességében jóval nagyobb számban fordultak elő a szoros kontroll csoportban (vizit gyakoriság 3 hó), mint a rutin kezelési csoportban (vizit gyakoriság 12 hó). A különbség Mann-Whitney próbával szignifikáns volt a két csoport eredményei közt ($p=0,041$, $p=0,05$).

Tekintve, hogy raloxiffennel kezelt betegek csak a szoros kontroll csoportban fordultak elő, az elemzést megismételtük a raloxifen terápián lévő betegek kizárása után is. Ennek során hasonló eredményeket kaptunk, mint a primer elemzéskor, a különbség a két csoport között még jelentősebb volt: a femurnyak BMD abszolút változására a p érték 0,025, a relatív változására a $p = 0,023$ volt.

A lumbális gerincen az emelkedett és csökkent BMD körülbelül hasonló számban fordult elő a két kezelési csoportban. A különbség Mann-Whitney próbával nem volt szignifikáns a két csoport eredményei közt ($p>0,1$). A követési idő alatt bekövetkezett törések alacsony száma miatt statisztikai elemzést nem tudtunk végezni.

V. MEGBESZÉLÉS, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK ÉS AZOK KLINIKAI JELENTŐSÉGE

V.1. IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

V.1.1. Gyulladás szcintigráfias vizsgálatok reumatológiai kórképekben

V.1.1.1. A progresszív szisztémás sclerosisos betegek szívizom-érintettségének myocardium Ga-67-citrát szcintigráfias vizsgálata

A klinikailag egyértelmű myocarditis ritka lelet progresszív szisztémás sclerosisban, annak következtében fellépő következményes szívizom károsodással viszont lényegesen gyakrabban találkozunk Ssc-ben. A myocardialis érintettség korai képi megjelenítésének jelentősége ilyen módon komoly jelentőséggel bírhat. A myocardialis gallium-67 citrát szcintigráfia egyszerű, non-invazív módszer, mely alkalmas a szívizomzatban zajló gyulladás kimutatására. Vizsgálataink szerint Ssc-ben szenvedőkben a myocardium

gyulladásos érintettsége Ga-67-citrát szcintigráfia alkalmazásával, ezen betegek idősebbek és a betegség kezdete kori életkoruk is magasabb.

A Ga-67-citráttal végzett myocardium szcintigráfia során észlelt fokozott radiofarmakon felvétel nagy valószínűséggel a myocardium érintettségére utal és a szorosabb megfigyelését teszi indokolttá. Az idősebb és késői betegség kezdettel jellemezhető populáció Ga-67-citrát szcintigráfias szűrése alkalmas lehet a myocardialis érintettség korai kimutatására és a kedvezőtlenebb prognózis előjelzésére.

V.1.1.2. Reumatoid arthritises betegek leukocyta ízületi szcintigráfias vizsgálata

Az RA-s betegek kezelését végző klinikus terápiás stratégiáját legerőteljesebben befolyásoló tényező a betegség aktivitása. Az RA-s betegek ízületi aktivitásának megítélése és numerikus kifejezése iránti igény hívta életre a különféle aktivitási indexek alkalmazását, melyek tökéletesen exaktnak továbbra sem tekinthetők. Ennek oka, hogy ezek részben szubjektív változókon alapszanak, a gyulladásos markerek (We, CRP) önmagukban nem betegség-specifikusak, a betegek fájdalom megítélése és tűrőképessége, valamint az általános állapot orvos és beteg általi megítélése erősen variábilis. A képpalkotó diagnosztikai módszerek jó része csak indirekt információt nyújt, csak a definitív eróziókat képes detektálni (konvencionális Rtg, CT vizsgálat), más részük költséges és előjegyzési ideje hosszú (PET, MRI vizsgálat), ismét mások elterjedtsége nem megfelelő a megfelelően képzett szakemberek hiánya miatt (UH).

Eredményeink szerint az RA-s betegek ízületi gyulladása leukocyta ízületi szcintigráfias módszerekkel kimutatható és az általunk megalkotott szcintigráfias indexxel (CRI) kvantifikálható. A CRI a duzzadt ízületek számával és az MRI synovitis indexével statisztikailag szignifikáns összefüggést mutat, ezért a leukocyta szcintigráfias vizsgálat felhasználható az RA-s betegek betegség aktivitásának monitorozására, de nem alkalmas a prognózis előre jelzésére.

A polyarthralgiás betegekben ízületi leukocyta szcintigráfiával a gyulladásos komponens részvétele kimutatható, ilyen módon az aktív synovitistól elkülöníthető az inaktív RA okozta mechanikus fájdalom. Az ízületi aktivitás képpalkotó módszerrel képpalkotó módszerrel való kvantifikálása képes javítani betegség aktivitásának objektív megítélését és a klinikus számára segítséget nyújthat a terápiás döntésekben.

V.1.2. Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfias vizsgálatok reumatológiai kórképekben

A kötőszöveti betegségek jelentős része jár a nyelőcső érintettségével és a funkciózavar az esetek egy részében időben megelőzi az egyéb organikus eltéréseket. A nyelőcső dysmotilitás az életet ugyan közvetlenül nem veszélyezteti, a betegek életminőségének romlásához jelentős mértékben hozzájárulhat. A nyelőcső motilitás zavarainak megbízható diagnosztikája ily módon nemcsak a gastroenterológus, hanem a reumatológus érdeklődésére is számot tarthat. MCTD-ben a nyelőcső érintettsége a leggyakoribb gastrointestinális manifesztáció, melynek korai kimutatása és kezelése javíthatja a betegek életminőségét. Tc99m HMPAO nyelőcső szcintigráfiával az MCTD-s és UCTD-s betegek motilitászavara tünetmentes esetekben is kimutatható.

Eredményeink mellett szólunk, hogy a szintigráfiás pozitivitás (motilitászavar) gyakori és az esetek kb. felében tünetmentes és azoknál kell rá számítani, akiknél a betegség idősebb korban kezdődik.

UCTD-ben a motilitászavar korai, sok esetben tünetmentes manifesztáció és elsősorban az ANF, anti-cardiolipin IgA, anti β 2glycoprotein 1 IgM autoantitest pozitív betegeknél alakul ki.

Eredményeink alapján a nyelőcső szintigráfiás pozitivitás szignifikánsan nagyobb arányban volt jelen azoknál a betegeknél, akiknek betegsége a követési idő alatt definitív kötőszöveti betegségbe ment át.

Az MCTD-s betegek nyelőcső szintigráfiás szűrése a korai nyelőcső érintettség kimutatásával hozzájárulhat a terápiás döntéshozatalhoz, segítheti a terápia időbeni elindítását.

UCTD-ben a nyelőcső szintigráfia pozitivitása prognosztikai értékkel bír a betegség definitív CTD-be való későbbi kifutására nézve. Ilyen módon az UCTD-ben szenvedők nyelőcső szintigráfiás vizsgálata segít elkülöníteni a potenciálisan rosszabb prognózisú, ezért szorosabban követendő és hamarabb kezelendő eseteket.

V.2. A D3 VITAMIN ELLÁTOTTSÁG ÉS A D3 VITAMIN HATÁS VIZSGÁLATA OSTEOPOROSISBAN ÉS IMMUNMEDIÁLT REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

V.2.1. A D3 vitamin ellátottság és hatás vizsgálata osteoporosisban

Az osteoporosisos betegek kezelésének hatékonyságát számos tényező befolyásolhatja hátrányosan. Ezek közül gyakoriságát és jelentőségét illetően kiemelkedik az elégtelen D3 vitamin ellátottság illetve a nem megfelelő D3 vitamin hatás. Ez az egyes betegek szintjén a terápia melletti csonttömeg növekedés elmaradásában a törési rizikó növekedésében, populáció szinten pedig a következményes törések ellátási költségeinek növekedésében nyilvánul meg. Egyre több bizonyíték támasztja alá azt a feltételezést, hogy a biszfoszfonátokra nem megfelelően reagáló betegekben a „biszfoszfonát rezisztencia” egyik alapvető tényezője az inadekvá D3 vitamin ellátottság és a következményesen magasabb szérumszintű PTH szint, ugyanakkor (habár léteznek normál laboratóriumi határértékek) mindeddig nem látott napvilágot olyan tanulmány mely a pontosan meghatározott volna olyan határérték mely érinti a BP terápia hatékonyságát. Számos adat utal arra, hogy az aktivált D-vitamin származékok törésredukciós hatása erőteljesebb, mint a konvencionális D-vitaminé, ennél fogva alkalmazásuk a biszfoszfonát kezelésre nem megfelelően reagáló betegek számára terápiás előrelépést jelenthet. Az alfacalcidolnak a kalcium felszívódást, az osteoid mineralizációt, az izomműködést és a mozgáskoordinációt fokozó, PTH szintet és az elesés kockázatát csökkentő hatása jelentősen fokozhatja a biszfoszfonát kezelés hatékonyságát.

Eredményeink arra mutatnak, hogy alfacalcidol adása mellett a csontanyagcsere kémiai-biokémiai markerei javulnak, a BMD pedig emelkedik olyan osteoporosisos betegek esetében is, akik a biszfoszfonát + kalcium + konvencionális D3 vitamin kezelésre látszólag rezisztensnek bizonyultak, tehát a biszfoszfonát rezisztencia jó eséllyel megszüntethető alfacalcidol adásával.

Az irodalomban először írtuk le, hogy osteoporosisos betegekben létezik egy szérumszintű PTH szint (60 pg/ml), melyet meghaladó érték előreláthatóan csökkenti a biszfoszfonát terápia hatékonyságát. Ez azt is jelenti, hogy a PTH szint ismerete és (60pg/ml alatti szintet tekintve célértéknek) annak visszaszorítása a biszfoszfonát kezelés elkezdése előtt alapvetően befolyásolja az antiporotikus terápia sikerét.

Az osteoporosisos betegek biszfoszfonát kezelésének alfakalcidollal való kiegészítése reális terápiás alternatíva lehet a terápiára nem megfelelően reagáló betegek esetén.

Magas, (60pg/ml feletti) PTH szint esetén a D3 vitamin raktáraknak a kezelés előtt egyszeri telítő dózissal vagy tartós emelt orális terápiával való feltöltése javíthatja a biszfoszfonát kezelés hatékonyságát.

V.2.2. A D3 vitamin ellátottság és a D3 vitamin hatás vizsgálata immunmediált reumatológiai kórképekben

V.2.2.1. Az alfakalcidol klinikai és immunológiai hatásainak vizsgálata arthritis psoriaticában

A D3 vitaminnak és analógjainak pozitív hatását immunmediált kórképekben számos állatkísérletes vizsgálat bizonyította, de alig van adatunk a D3-vitamin metabolikus hatásait illetően különféle ízületi gyulladásokban. Az orálisan adott aktivált D3 vitamin származékoknak a psoriasisos betegek bőrtüneteire gyakorolt jótékony hatását több tanulmány is igazolta, de a D3 analógoknak a PsA tüneteire gyakorolt hatását egyetlen, kis betegszámú humán tanulmányban vizsgálták adataink megjelenéséig. Jelen vizsgálatunkban hat hónapos szisztémás alfakalcidolkezelés szignifikáns immunmoduláns hatását tudtuk kimutatni polyarticularis ízületi érintettséggel járó psoriasisos arthritises betegeken. Ez a hatás megnyilvánult az ízületi aktivitás, folyamatos, a CD69+ aktivált T-sejtek és az IFN- γ -termelő CD8+ T-lymphocyták arányának, valamint a szérumban IFN- γ -szint átmeneti, az első három hónapban megmutatkozó csökkenésében. Ezzel először írtuk le, hogy a szisztémás alfakalcidolkezelés hatása az 1. típusú immunválasz aktivitásának átmeneti, a betegség aktivitásának pedig folyamatos csökkenésében nyilvánul meg.

A szisztémásan adott alfakalcidol immunmoduláns hatású PsA-ban, alkalmazása javíthatja a PsA betegek kezelésének hatékonyságát.

V.2.2.2. D3 vitamin szintek és csontdenzitás, psoriasisban és arthritis psoriaticában szenvedő betegekben

A D3 vitamin ellátottság mind a csont anyagcserét, mind az immunmediált kórképeket alapvetően befolyásoló faktor, különösen igaz ez a Ps és a PsA vonatkozásában, ahol a pathogenezisben is szerepet tulajdonítanak a D3 vitamin hatás elmaradásának. Számos epidemiológiai vizsgálat adatai bizonyítják az immunmediált betegségek klinikai aktivitása és a D3 vitamin ellátottság közötti negatív korrelációt. Hazánkban először vizsgáltuk psoriasisban és PsA-ban szenvedő magyar betegekben a 25(OH)D3 vitamin szintet, a csontsűrűséget, illetve ezek összefüggését az alapbetegség klinikai jellemzőivel. Saját eredményeink szintén alátámaszták a D3 ellátottság és a Ps különböző doménjei közötti kapcsolatot. A közepesen súlyos-súlyos psoriasisos betegek szérumban 25(OH)D3 szintjét szignifikánsan alacsonyabbnak találtuk, mint a csak lokális terápiát igénylő enyhe bőrtünetekkel rendelkezőkét. Polyartikuláris típusú PsA betegekben a betegség aktivitása szignifikáns negatív korrelációt mutatott a D3 vitamin statusszal és a PsA axiális formájának aktivitását jelző BASDAI indexet szintén magasabbnak észleltük az inadekvát D3 ellátottságú betegeknél, bár ez a különbség éppen a szignifikancia határán mozgott. A csökkent csontdenzitást nem találtuk gyakoribbnak az átlagpopulációban észlelnél, de az irodalomban először írtuk le, hogy mind a gerinc mind a combnyak régióban

mért BMD összefüggésben volt a betegség típusával, nevezetesen, hogy az arthritis psoriaticában szenvedők csontdenzitása szignifikánsan magasabb volt a csak bőrtünettel rendelkező psoriasisos betegekénél.

Eredményeink alapján megfontolandó, hogy a Ps/PsA betegeket potenciálisan D3 vitamin hiányos populációnak tekintsük, melyben a D3 vitamin ellátottság rutinszerű szűrése és az inadekvát D3 vitamin státusz automatikus korrigálása az alapvető a diagnosztikus és terápiás teendők egyike.

V.3. KOMORBIDITÁSOK ÉS A TNF GÁTLÓK CARDIÁLIS HATÁSAINAK VIZSGÁLATA PSORIASISBAN

V.3.1. Komorbiditások korai és késői kezdetű psoriasisban

A korai és késői kezdetű Ps súlyosságát és néhány alapvető jellegzetességét tekintve az irodalmi adatok nem egyértelműek. Bár több korai vizsgálat adatai szerint a korai kezdetű Ps kiterjedtebb bőrtünetekkel és súlyosabb lefolyással jár, az újabb és nagy betegeanyagot felölelő felmérések amellet szólnak, hogy nincs érdemi különbség a két csoportban sem a súlyosság, sem a lefolyás sem a körömrérintettség gyakoriság tekintetében. Saját vizsgálatunk is ez utóbbit látszik igazolni, hiszen mi sem észleltünk sem súlyosságbeli különbséget sem a körömrérintettség prevalenciáját tekintve a két típus között.

Az elmúlt évtizedben derült fény arra, hogy számos betegség, köztük az elhízás, a metabolikus szindróma, a diabetes mellitus, a hypertonia, a kardiovasculáris betegség gyakrabban fordul elő Ps betegeken, mint a korban és nemben illesztett, nem psoriasisos populációban.

Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a késői (40 év feletti) kezdetű Ps betegeken az elhízás és a kórosan magas derékkörfogat szignifikánsan gyakoribb volt, mint a korai (40 év alatti) kezdetű psoriasisos betegeken és időskorban a különbség még kifejezettebb volt. A PsA prevalenciát vizsgálva azt találtuk, hogy (ellentben Ferrandiz és munkatársai eredményeivel) a korai kezdetű Ps betegek esetében a PsA prevalenciája magasabb, mint a késői kezdetű betegek PsA prevalenciája ugyanezen életkorban. Figyelembe véve az a friss irodalmi adatot, hogy a bőrtünetek fennállási ideje és a PsA kialakulása között pozitív összefüggés van, az alacsonyabb életkorban kezdődő Ps növel, ezzel PsA kialakulásának esélyét, ennek a hatása az életkor növekedésével egyre kevésbé érvényesül és a 75 éves életkor elérve lényegében megszűnik a PsA rizikójában észlelt különbség a két csoportban.

Az irodalmi adatokkal egyezően magunk is azt találtuk, hogy depresszió a már idős korú de korai kezdetű Ps betegeken volt a leggyakoribb, ami a hosszú ideje fennálló bőrtünetek életminőséget rontó hatására is felhívja a figyelmet. Összességében: elsőként mutattuk ki, hogy a pozitív családi anamnézis, a PsA és a depresszió a korai kezdetű psoriasisban, a hasi elhízás és a kórosan magas derékkörfogat pedig a késői kezdetű psoriasisban szenvedő betegeken gyakoribb.

A Ps fellépéskori életkor meghatározza a jelentősebb komorbiditások irányába való diagnosztikus és terápiás ténykedésünket. A korai kezdetű betegségnél a reumatológiai és pszichiatriai, a késői kezdetű formánál pedig a kardiovasculáris betegségek irányában való szoros obszerváció indokolt.

V.3.2. A TNF gátlók kardiális hatásainak vizsgálata psoriasisban

Egymásnak sok esetben ellentmondásos adatokkal rendelkezünk arra vonatkozóan, hogy Ps/PSA-s betegekben kimutatható-e és ha igen, akkor milyen gyakori a szubklinikus vagy tünetekkel is járó miokardiális funkciózavar. Mindezek mellett korai vizsgálatok adatai alapján a TNF gátlókra, mind myocardiális funkciózavarra potenciálisan hajlamostó gyógyszercsoportra tekintünk és a jelentősebb dekompenzációs tünetekkel rendelkező betegeket alapvetően kizárjuk a TNF gátló kezelésből. Jelenleg sem áll minden kétséget kizáró megbízható bizonyíték arra, hogy ezek a szerek pozitívan vagy negatívan befolyásolják a szívelégtelenség kialakulásának rizikóját.

Vizsgálatunkban a kontrollcsoporttal összehasonlítva a kezeletlen Ps betegekben tágabb jobb kamrát, statisztikailag szignifikáns mértékű jobb kamrai szisztolés funkciózavart találtunk, mely utóbbi alacsonyabb TAPSE és jobb kamrai szabadfal szisztolés csúcssebesség értékekben nyilvánult meg, emellett a Tei értékkel mért globális jobbkamra-funkciót is szignifikánsan rosszabbnak észleltük a Ps csoportban. A bal kamrai diasztolés funkciózavar a Ps csoportban szintén gyakrabban fordult elő, mint a kontrollcsoportban és tendenciájában a globális bal kamra funkció is rosszabb volt, mint a kontroll csoport betegeinél, de ez nem érte el a statisztikailag szignifikáns mértéket.

Összességében tehát a klinikai tünetekben nem megnyilvánuló (szubklinikus) myocardiális funkciózavart gyakoribbnak találtuk a Ps betegekben, mint a korban és nemben illesztett kontroll csoportban.

Mindezekon túlmenően azt találtuk, hogy tartós TNF- α gátló kezelés mellett a betegek jobb kamrai szisztolés funkcióját mutató paraméterek (TAPSE és jobb kamrai szabadfal szisztolés csúcssebesség) szignifikánsan javultak, csökkent a bal kamrai diasztolés funkciózavar aránya, és nem szignifikánsan mértékben ugyan, de javult a globális funkció mindkét kamra esetében.

Eredményeink megerősítik azt az egyre inkább formálódó álláspontot, hogy a TNF- α gátlók kamrafunkciókra gyakorolt kedvezőtlen hatása nem kellően bizonyított és hogy megfontolandó ezen szerek kardiális mellékhatás profiljának és az ezzel kapcsolatos figyelmeztetéseknek az újbóli átgondolása. Tartós TNF- α gátló kezelés mellett a szubklinikus (elsősorban diasztolés) miokardiális diszfunkció javulására, nem pedig romlására lehet számítani súlyos psoriasisos betegekben.

V.4. A SZOROS KONTROLL ELVÉNEK ALKALMAZÁSA AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉBEN

Annak ellenére, hogy a osteoporosis terápiájára rendelkezésre álló gyógyszereink egyre hatékonyabbak a real-life adatok nem ennyire kedvezőek, hiszen a gyógyszerek csak megfelelő adherencia mellett képesek a hatásukat kifejteni. A való életben betegek terápia hűsége jelentősen elmarad az optimálistól. Ilyen módon a betegek terápiás fegyelmeinek javítására tett erőfeszítések fontosságát nem lehet eléggé hangsúlyozni. A terápiás fegyelmet alapvetően javítja a betegek felvilágosítása, a gyógyszerek ritkább adagolása, akár parenterális adagolása, de az „orvos gyógyszer” hatása legalább ilyen fontos tényező. A szoros kontroll és a célérték alapján történő kezelés elvének alkalmazása a reumatoid arthritisben és az arthritis psoriaticában is egyre inkább bevett és hatásos EULAR által ajánlott terápiás irányelv. Több vizsgálat igazolta a BTM-ek prediktív értékét az antiresorptív terápia hatékonyságára, és az időszakos BTM ellenőrzések terápiás fegyelmet növelő hatására is vannak adatok^{256,379}. Innen nézve logikusnak tűnik a feltevés, hogy a BTM/PTH értékek, mint célértékek alapján

szoros kontroll elve alapján monitorozott és követett betegek terápiája hatékonyabb lehet, mint a rutin, évente történő kontrollon alapuló rutin kezelési stratégia.

Vizsgálatunk során kimutattuk, hogy az osteoporosisos betegeket BTM célértékek és szoros kontroll elve alapján gondozva javítható a terápia eredményessége, másképpen kifejezve az ezen elvek mentén gondozott betegek esetén jelentősebb csontsűrűség javulás érhető el.

A szoros kontroll és a BMT markerek, mint célértékek alapján történő kezelés elvének a bevezetése az osteoporosisos betegek gondozásának gyakorlatába javíthatja a betegek terápiás adherenciáját, ily módon a terápia hatékonyságát.

VI. AZ ÉRTEKEZÉST MEGALAPOZÓ IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK

Forrás: MTMT adatbázis

1. **Gaál, J.**, Hegedűs, I., Dévényi, K., Czirják, L.: Myocardial gallium-67 citrate scintigraphy in patients with systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 54 (10), 856-858, 1995. IF:2,635

Független hivatkozás:17 Összes Hivatkozás:18

2. **Gaál, J.**, Varga, J., Bodolay, E.: Nyelőcső-szcintigráfia kevert kötőszöveti betegségben.

Magyar Reum. 40 (1), 10-13, 1999.

Független hivatkozás:1 Összes Hivatkozás:1

3. **Gaál, J.**, Mézes, A., Síró, B., Varga, J., Galuska, L., Jánoki, G., Garai, I., Bajnok, L., Surányi, P.:^{99m}Tc-HMPAO labelled leukocyte scintigraphy in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with disease activity. *Nucl. Med. Commun.* 23 (1), 39-46, 2002. IF: 1.127

Független hivatkozás:17 Összes Hivatkozás:18

4. **Gaál, J.**, Mézes, A., Síró, B., Varga, J., Galuska, L., Jánoki, G., Garai, I., Bajnok, L., Surányi, P.:^{99m}Tc-HMPAO labelled leukocyte joint scintigraphy: a new method for assessment of disease activity in patients with rheumatoid arthritis? *Med. Imaging Internat.* 13 (8), 8-9, 2003.

5. **Gaál, J.**, Varga, J., Szabados, L., Garai, I., Galuska, L., Surányi, P., Szegedi, A., Zeher, M., Bodolay, E.: High prevalence of oesophageal involvement in patients with undifferentiated connective tissue disease using radionuclide oesophageal transit scintigraphy. *Nucl. Med. Commun.* 26 (12), 1113-1117, 2005. IF: 1.097

Független hivatkozás:3 Összes Hivatkozás:6

6. **Gaál, J.**, Varga, J., Szabados, L., Garai, I., Galuska, L., Surányi, P., Szegedi, A., Zeher, M., Bodolay, Edit.: Predictive value of esophageal involvement in patients with undifferentiated connective tissue disease using radionuclide esophageal transit scintigraphy. *Magyar Reum.* 48 (2), 80-87, 2007.

7. **Gaál, J.**, Lakos, G., Aleksza, M., Kiss, J., Horváth, I., Horkay, E., Nagy, G., Szegedi, A.: Az alfacalcidol psoriasis arthropathiában: klinikai és immunológiai hatások. *Magyar Immunol.* 6 (5), 31-37, 2007.

8. Szegedi, A., Nagy, G., Baráth, S., **Gaál, J.**: A D3 vitamin immunmoduláló hatása. *Magyar Immunol.* 6 (1-2), 4-10, 2007.

Független hivatkozás:1 Összes Hivatkozás:1

9. **Gaál, J.**, Szegedi, A., Csáthy, L., Szodoray, P., Csípő, I., Zöld, É., Bodolay, E.: A D-vitamin hatása autoimmun kórképekben. *Magyar Reumatol.* 49 (1), 22-27, 2008.

10. Szegedi, A., Kiss, F., **Gaál, J.**: Psoriasis napjainkban. *LAM* 18 (2), 103-110, 2008.

11. Szodoray, P., Nakken, B., **Gaál, J.**, Jonsson, R., Szegedi, A., Zöld, É., Szegedi, G., Brun, J. G., Gesztelyi, R., Zeher, M., Bodolay, E.: The Complex Role of Vitamin D in Autoimmune Diseases. *Scand. J. Immunol.* 68 (3), 261-269, 2008. 1365-3083. 2008. IF: 2.186

Független hivatkozás:178 Összes Hivatkozás:181

12. **Gaál, J.**, Lakos, G., Szodoray, P., Kiss, J., Horváth, I., Horkay, E., Nagy, G., Szegedi, A.: Immunological and clinical effects of alphacalcidol in patients with psoriatic arthropathy: results of an open, follow-up pilot study. *Acta Derm. Venereol.* 89 (2), 140-144, 2009. IF: 3.007.

Független hivatkozás:29 Összes Hivatkozás:30

13. **Gaál, J.**, Bender, T., Varga, J., Horváth, I., Kiss, J., Somogyi, P., Surányi, P.: A biszfoszfonátrezisztencia áttörése alfacalcidol alkalmazásával: egyéves nyílt, követéses vizsgálat eredményei. *Ca Csont.* 12, 95-101, 2009.
14. **Gaál, J.**: A D-vitamin extraosseális és egyéb (döntően immunológiai) hatásai. *Gyógysz. Továbbk.* 3 (4), 151-154, 2009.
15. **Gaál, J.**, Bender, T., Varga, J., Horváth, I., Kiss, J., Somogyi, P., Surányi, P.: Overcoming resistance to bisphosphonates through the administration of alfacalcidol: results of a 1-year, open follow-up study. *Rheumatol. Int.* 30 (1), 25-31, 2009. IF: 1.493

Független hivatkozás:7 Összes Hivatkozás:8

16. Bodolay, E., Zöld, É., **Gaál, J.**: A poliszisztémás autoimmun betegségek előfázisának jelentősége. *Focus Med.* 12 (3), 3-6, 2010.
17. Kincse, G., Varga, J., Somogyi, P., Szodoray, P., Surányi, P., **Gaál, J.**: The impact of secondary hyperparathyroidism on the efficacy of antiresorptive therapy. *BMC Musculoskelet. Disord.* 13 (1), 244-249, 2012. IF: 1.875
18. **Gaál, J.**: A D-hormon osseális és extraosseális hatásai. *LAM KID.* 3 (1), 4-9, 2013.
19. Horkay, E., Kincse, G., Varga, J., Szabados, L., Garai, I., **Gaál, J.**: Anti-granulocyte scintigraphy in early rheumatoid arthritis - does it work? *Cent. Eur. J. Med.* 8 (5), 558-564, 2013. IF: 0.209
20. Herédi, E., Csordás, A., Clemens, M., Ádám, B., Gáspár, K., Töröcsik, D., Nagy, G., Ádány, R., **Gaál, J.**, Remenyik, É., Szegedi, A.: The prevalence of obesity is increased in patients with late compared with early onset psoriasis. *Ann. Epidemiol.* 23 (11), 688-692, 2013. IF: 2.145

Független hivatkozás:18 Összes Hivatkozás:18

21. Kincse, G., Bhattoa, H. P., Varga, J., Szegedi, A., Kéri, J., **Gaál, J.**: D3-vitamin-státusz és csontdenzitás psoriasisban és arthritis psoriaticában szenvedő betegekben. *Immunol. Szle.* 6 (1-2), 10-16, 2014.
22. Kincse, G., Bhattoa, H. P., Herédi, E., Varga, J., Szegedi, A., Kéri, J., **Gaál, J.**: Vitamin D3 levels and bone mineral density in patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis. *J. Dermatol.* 42 (7), 679-684, 2015. IF: 1.577

Független hivatkozás:17 Összes Hivatkozás:17

23. Herédi, E., Végh, J., Pogácsás, L., Gáspár, K., Varga, J., Kincse, G., Zeher, M., Szegedi, A., **Gaál, J.**: Subclinical cardiovascular disease and its improvement after long-term TNF-[alfa] inhibitor therapy in severe psoriatic patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 30 (9), 1531-1536, 2016. IF: 3.528

Független hivatkozás:6 Összes Hivatkozás:6

24. Halasi, A., Kincse, G., Varga, J., Kéri, J., Gaál, J.: Tight control: a new therapeutic strategy in the management of osteoporotic patients. *Osteoporosis Int.* 29 (12), 2677-2683, 2018. IF: 3.819

Tudományos és oktatási közlemények	Szám		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk²	71	---	---	---
szakcikk nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű	---	21	450	491
szakcikk, hazai idegen nyelvű	---	1	0	0
szakcikk, magyar nyelvű	---	33	5	10
szakcikk, sokszerzős, érdemi szerzőként ³	---	0	0	0
összefoglaló közlemény	---	12	32	37
rövid közlemény	---	4	16	16
II. Könyv	0	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
bb) Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	3	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	2	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	1	0	0
IV. Konferenciaközlemény⁴	0	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)	---	1	0	0
Tudományos közlemények összesen (I-IV.)	---	73	503	554
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	74	---	503	554

V. További tudományos művek	7	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikket is	---	7	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	0	0	0
Ötalmak, szabadalmak	---	0	0	0

VI. Hivatkozott absztraktok⁵	0	---	0	0
Összes hivatkozás¹	---	---	503	554
Hirsch index⁶	13	---	---	---
g index⁶	24	---	---	---

Speciális tudánymetriai adatok	Száma	Összes hivatkozás
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma²	31	118
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma²	20	37
A tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2002) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	63	502
Az utolsó 10 év (2010 - 2020) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	38	138
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	148	26,71%
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben	---	56
Jelentés, guideline	0	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő⁷	0	0

dc_1724_19

Megjegyzések:

1. a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli, a WoS és/vagy Scopus rendszerben nyilvántartott adatok
2. lektorált, tudományos folyóiratban
3. a szerző írásban nyilatkozik, hogy érdemi szerzői hozzájárulásával készültek szerzőként jegyzett közleményei, és az érdemi hozzájárulást dokumentálni tudja
4. konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben vagy egyéb konferenciakötetben
5. nem-hivatkozott absztrakt itt nem kerül az összesítésbe
6. a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli összes hivatkozással számolva. A Hirsch és a g index definíciója
7. közreműködés esetén a csoportos szerzőségű közlemények hivatkozottsága külön értékelendő, és nem számítható be az összesített hivatkozások közé

n.a. = nincs adat

Készült: 2020. január 30. 12:41