

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**Új szempontok az endocrin orbitopathia
differenciáldiagnosztikájában és kezelésében**

Dr. Erdei Annamária

Témavezető: Prof. Dr. Nagy Endre



DEBRECENI EGYETEM

Egészségtudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2018.

ÚJ SZEMPONTOK AZ ENDOCRIN ORBITOPATHIA DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKÁJÁBAN ÉS KEZELÉSÉBEN

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
az Egészségtudományok tudományágban

Írta: Dr. Erdei Annamária okleveles általános orvos
Készült a Debreceni Egyetem Egészségtudományok Doktori Iskolája
(Anyagszere és endokrin betegségek megelőzése és kontrollja programja)
keretében

Témavezető: Prof. Dr. Nagy V. Endre, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Ádány Róza, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Tóth Miklós, az MTA doktora
Dr. Katona Evelin, PhD

A doktori szigorlat helyszíne és időpontja:

Debreceni Egyetem NK, Megelőző Orvostani Intézet 2. emeleti
tárgyalóterme
2018. május 16. (szerda) 11 óra

Az értekezés bírálói:

Dr. Takács István, az MTA doktora
Dr. Damjanovich Judit, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Ádány Róza, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Tóth Miklós, az MTA doktora
Dr. Takács István, az MTA doktora
Dr. Damjanovich Judit, PhD
Dr. Katona Evelin, PhD

Az értekezés védésének helyszíne és időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterme
2018. május 16. (szerda) 13 óra

1. Bevezetés

Az endokrin orbitopathia (EOP) autoimmun kórkép, a Graves-Basedow kór (GB) leggyakoribb extrathyreoidális szövődménye. Az EOP az orbiták leggyakoribb gyulladásos megbetegedése. Az esetek döntő részében pajzsmirigy túlműködéshez társultan, annak típusos tüneteivel egyidőben alakul ki. Az endokrin orbitopathia – hasonlóan a Graves-Basedow kórhoz – gyakoribb nőkben. Pathomechanizmusának csak egyes részletei tisztázottak, de pathogenesisének egésze lényegében ismeretlen. Bár a típusos szemtünetek alapján a betegség diagnosztikája könnyűnek tűnhet, a folyamat súlyosságának és az immunológiai aktivitásának meghatározása multidiszciplináris szemléletet igényel. Az EOP kezelése - elsősorban a súlyos, hagyományos kezelésre nem vagy alig reagáló betegek esetében - a mai napig nem megoldott.

2. Irodalmi áttekintés

2.1 Az endocrin orbitopathia előfordulási gyakorisága

Az EOP gyakoriságáról hosszú ideig nem voltak pontos adatok, és a Graves-Basedow kór miatt kezelt betegeknél a betegség kialakulásának esélyét széles határok között adták meg. A közelmúltban több tanulmány is napvilágot látott. Ezek alapján a betegség incidenciája 10-30 % közé tehető. Dániában a középsúlyos, súlyos és nagyon súlyos endocrin orbitopathia incidenciáját 16.1 eset/1 millió fő/évnél találták, ami a GB betegpopulációban 4.9% incidenciának felel meg. Egy olasz munkacsoport az EOP prevalenciáját a GB betegek között 6.1 %-nak adta meg. A European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) 2017-ben közzétett adatai alapján az EOP prevalenciája Európában 8.97-15.48 eset/10 000 fő, ebből az enyhe esetek aránya 5.83-11.03 eset/10 000 fő, a közepesen

súlyos-súlyos esetek száma 2.96-4-45/10 000 fő, míg a látást veszélyeztető esetek ritkák (0.18 eset/10 000 fő). Ugyanez a tanulmány a speciális formák közül az euthyreoid vagy hypothyreosisos betegeknél kialakuló EOP prevalenciáját 0.02-1.1 eset/10 000 fő-nek adja meg.

2.2 Az endocrin orbitopathia patomechanizmusa

Az EOP patomechanizmusának számos részlete, különösen az orbita autoimmunitást elindító folyamat, nem tisztázott. Kialakulásában és lefolyásában szerepe van az autoimmunitásnak, az orbitában ható mechanikai tényezőknek és az orbita kötőszövetnek, valamint az aktuális hormonszinteknek. Ezek a betegségben különböző mértékben, de mindig egyszerre jelen vannak. Önálló patogenetikai szerepüket alátámasztja, hogy bármelyikük terápiás befolyásolása kedvezően hat a betegség lefolyására, ugyanakkor kölcsönhatásuk kezeletlen állapotban progressziót okoz.

A dohányzás az EOP legfőbb exogén rizikófaktora. A dohányzók között hétszer gyakrabban alakul ki EOP, és ez a kockázat arányosan nő a naponta elszívott cigaretták számával. A dohányzók között az EOP súlyosabb formában jelentkezik és az immunszuppresszív kezelés kevésbé hatékony.

2.3 Az endocrin orbitopathia tünetei és lefolyása

2.3.1 Az endocrin orbitopathia tünetei

Az EOP az orbita valamennyi anatómiai struktúráját érintheti. A legszembeütőbb tünet az exophthalmus (proptosis, protrusio bulbi), mely a retrobulbaris térben felszaporodó kötőszövet és oedema miatt jön létre. Szemhéj-zárási képtelenség, súlyos esetben látást veszélyeztető cornea fekély, valamint nervus opticus kompresszió is kialakulhat, utóbbi során a kialakuló magas orbita-nyomás súlyosan károsíthatja a látóideget. A

conjunctiva és a sclera érintettsége conjunctivitis, chemosis és episcleritis formájában jelentkezhet. A szemmozgató izmok károsodott működése, valamint a megvastagodott és a protrusio miatt megnyúlt külső szemmozgató izmok mechanikusan is kettőslátást okozhatnak.

2.3.2 Az EOP súlyossága

Az 1969-ben Werner és munkatársai az EOP súlyosságának megítélésére kritériumrendszert (úgynevezett, NO SPECS) hoztak létre, melyet 1977-ben módosítottak. Az Amerikai Pajzsmirigy Társaság jelenleg is ezt ajánlja az EOP súlyosságának megadásakor. Az EUGOGO kritériumrendszer az EOP-ban szenvedő betegek három súlyossági csoportját (enyhe; közepesen súlyos-súlyos; nagyon súlyos/látásvesztéssel fenyegető) különbözteti meg. Munkacsoportunk az EUGOGO kritériumokat használja.

2.3.3 Az EOP lefolyása

A betegség kezdetén az orbita kötőszövetének autoimmun gyulladása még látványos klinikai tünetek nélkül zajlik. A klinikai kép fokozatosan egyre súlyosabbá válva a 6-24 hónapban éri el a maximumát. A legsúlyosabb tünetek idején a betegség immunológiai aktivitása, az orbitában zajló autoimmun folyamat már csökkenő intenzitású. Kezelés nélkül egy 1-3 évig tartó plató fázis következik, mely során a klinikai tünetek fokozatosan csökkenhetnek, az autoimmun aktivitás megszűnik és a betegség fibrotizáló szakaszba megy át. A lefolyás során a szakaszok elkülönítése döntő fontosságú, mert az autoimmun folyamat a súlyos klinikai kép ellenére inaktív lehet, és az ilyenkor adott immunszuppresszió hatástalan. Az immunológiai aktivitás csúcsán, gyakran a súlyosabb klinikai

tünetek megjelenése előtti immunszuppressziós kezelés viszont kedvezően tudja befolyásolni a betegség természetes lefolyását.

2.4 Az endocrin orbitopathia diagnosztikája

Az endocrin orbitopathiája gyanúja esetén részletes szemészeti és endokrinológiai vizsgálat szükséges. Mivel - az előző fejezetben részletezett okok miatt - az EOP hatékony immunszuppresszív kezelése csak a betegség immunológiailag aktív szakaszában lehetséges, ezért a kezelés megkezdése előtt a betegség immunológiai aktivitását mindenképpen vizsgálni kell. A beteg panaszai és a klinikai tünetek azonban nem mindig tükrözik a folyamat aktivitását, ezért az aktivitást vagy inaktivitást objektív vizsgálati eljárással is meg kell ítélni. Ehhez a szemészeti vizsgálat részeként meghatározott clinical activity score (CAS) értéket, a TSH receptor ellenes antitest (TRAb) szintet, az orbita MRI-vel a külső szemizmokban mért T2 relaxációs időket, és a munkacsoportunk által világviszonylatban elsőként leírt és alkalmazott, orbita ^{99m}Tc-diethylenetriamine-pentaacetic-acid single photon emission computed tomography (DTPA-SPECT) vizsgálattal meghatározott aktivitás értékeket alkalmazzuk.

Bár az endocrin orbitopathia a leggyakoribb exophthalmust okozó kórkép, és a diagnózis általában már a beteg inspekciónja alapján valószínűsíthető, van néhány kórkép, mely EOP-t utánozhat. Az EOP után a második leggyakoribb orbita infiltrációval járó betegcsoportot az orbita lymphoproliferatív kórképei képezik, melyek az orbita leggyakoribb malignus elváltozásai. A lymphomák körülbelül 1 %-ában van ocularis érintettség és az extranodalis lymphomák 8 %-a érinti a szemet. A szövettani típusok közül a MALT (mucosa-asszociált lymphoid szövet) lymphoma, follicular lymphoma, diffúz nagy B-sejtes lymphoma, plasmacytoma, köpenysejtes lymphoma és a hajjas sejtes leukemia fordul

elő. A diagnózis felállításához képalkotó módszerek (orbita CT és/vagy MR) és szövettani vizsgálat szükséges.

A harmadik leggyakrabban előforduló, orbitát érintő betegség az úgynevezett idiopathiás inflammatorikus orbitopathia, vagy más néven pseudotumor orbitae. Tünettana az endocrin orbitopathiához hasonló, de pajzsmirigy betegség fennállása nem igazolható. A betegség etiológiája pontosan nem ismert. A diagnózis felállításában képalkotó vizsgálatok segíthetnek (CT, MR), de a szövettani vizsgálat elvégzése minden esetben indokolt, elsősorban malignitás kizárása érdekében.

Az IgG4 asszociált betegség egyre inkább az érdeklődés középpontjába kerülő kórkép, melyet változatos szervi manifesztáció, fizikális és képalkotó vizsgálatokkal térfoglalásnak imponáló megjelenés jellemez. Leginkább az exocrin mirigyek érintettek, így a szem esetében a könnymirigyek, de az orbita minden anatómiai struktúrája involvált lehet. A diagnózis felállításában a jellegzetes klinikai tünetek mellett az emelkedett IgG4 szint segít. Emellett szövettani vizsgálat is minden esetben elengedhetetlen, mely az érintett szervekben IgG4 pozitív plazmasejt infiltrációt mutat.

A fentiek mellett más betegségek is járhatnak exophthalmussal és utánozhatnak endocrin orbitopathiát. Az orbita egyéb benignus és malignus tumorai rendkívül ritkák. A Cushing szindrómás betegek 30-45%-ban észlelhető exophthalmus, mely a retroorbitalis zsír felszaporodása következtében jön létre. Extrém obesitásban is jelen lehet proptosis, valószínűleg a Cushing szindrómához hasonló okokból.

A myasthenia gravis a Graves-Basedow kórhoz hasonlóan autoimmun betegség, melynek fő tünete az izomgyengeség. Amennyiben a betegség izoláltan a szemizmokra lokalizálódik, ocularis myasthenia gravisról beszélünk, melynek tünete a ptosis mellett diplopia lehet. A

diagnózis felállítása immunszerológiai és provokációs tesztekkel történik. Azon túl, hogy az ocularis myasthenia gravis tünetei endocrin orbitopathiát utánozhatnak, a két betegség társulása is előfordulhat. Epidemiológiai tanulmányok alapján a myasthenia gravisban szenvedő betegek 5-10 %-ánál autoimmun pajzsmirigy betegség kialakulásával is számolni kell. Autoimmun pajzsmirigy betegség fennállása esetén 0.2 % a myasthenia gravis társulásának esélye. Az autoimmun betegségekhez ocularis myasthenia gyakrabban társul, mint a generalizált forma.

2.5 Az endocrin orbitopathia kezelése

2.5.1 Az endocrin orbitopathia konzervatív kezelése

Az EUGOGO 2016-ban az előző, 2008-as ajánlását aktualizálva, a megelőző évek publikációt alapul véve, fogalmazta meg a jelenleg is érvényben lévő terápiás irányelveket.

Az endocrin orbitopathia kezelése során – a közepsúlyos és súlyos eseteknél kiemelten - nagy jelentősége van, hogy a betegeket az EOP kezelésére specializálódott centrumokban a belgyógyász-endokrinológus, a szemész illetve szükség esetén a sugárterápiás szakember és a pajzsmirigy sebész együttműködve kezelje. Álláspontunk szerint a nukleáris medicina szakorvos is a team tagja. Első lépésben minden EOP-ban szenvedő beteg figyelmét fel kell hívni – amennyiben dohányzik – a dohányzás elhagyásának fontosságára. A dohányzás elhagyása önmagában jelentős javulást hozhat, míg a tovább dohányzóknak a gyógyszeres kezelés hatékonysága csökken.

A pajzsmirigy funkció zavar, mind a hyper- mind a hypothyreosis, az EOP szempontjából kedvezőtlen, ezért fontos az euthyreoid állapot biztosítása. Thyreostaticus kezelés vagy pajzsmirigy műtét egyaránt választható a pajzsmirigy túlműködés megszüntetése céljából. A

pajzsmirigy mûtéti eltávolítása (near total thyreoidectomia) számos irodalmi adat és saját megfigyelésünk szerint is önmagában jelentős javulást eredményezhet. Ezzel szemben egy olasz munkacsoport közleménye alapján a mûtét az EOP természetes lefolyását nem befolyásolja, és az EUGOGO 2016-os kezelési irányelve is ezt az állásfoglalást tartalmazza. A hyperthyreosis radiojód kezelése a betegek körülbelül harmadánál a már fennálló tünetetek rosszabbodását okozza illetve a rizikócsoportokban új keletü EOP-ot indukálhat, ezért EOP esetén a radiojód kezelés ellenjavallt, és a veszélyeztetett csoportok (dohányzók, magas TRAb szinttel rendelkezők) EOP hiányában is preventív céllal a radiojód kezelés után 1-3 hónapig orális kortikoszteroiddal kezelendők.

Lokális szemészeti készítmények (mûköny, szemcsepp, szemzselé) a cornea védelmére és az emelkedett szemnyomás csökkentésére az EOP minden súlyossági stádiumában a kezelés részét képezik.

Enyhe orbitopathia esetén a szelén kedvező hatása bizonyított. A szelenocystein számos szelenoprotein alkotórésze, melyek antioxidáns hatású enzimekként működnek. A szelén fontos szerepet játszik az immunrendszer normál működésében is.

Középsúlyos és súlyos, immunológiailag aktív orbitopathia esetén, de a beteg életminőségét jelentősen befolyásoló enyhe EOP esetén is, immunszuppresszív terápia szükséges. Elsővonalbeli kezelés az intravénás kortikoszteroid; a középsúlyos és súlyos eseteknél ajánlott kezelési séma pulzatilis, intravénás methylprednisolone adását jelenti, 4,5 g kummulatív dózisban (6 hétig hetente egy alkalommal 500 mg, majd 6 hétig hetente egy alkalommal 250 mg), majd orálisan folytatva a dózis fokozatos csökkentésével. A szteroid mellékhatások számának redukálása, és különösen a fulmináns májelégtelenség veszélye miatt, az összdózis az évi 8 g methylprednisolont nem haladhatja meg. Hypertoniás és/vagy diabetes

mellitusban szenvedő beteg esetén az alapbetegségek szoros kontrollja szükséges.

A kortikoszteroid kezelés nem megfelelő hatékonysága, illetve esetleges kontraindikáció fennállása esetén retrobulbaris irradiáció jön szóba, ami orbitánként 20 Gy kumulatív sugárdózist jelent 10 részletben adva két hét leforgása alatt. Az irradiáció kortikoszteroiddal kombinálva hatásosabb.

Súlyos, látást veszélyeztető orbitopathia, nervus opticus kompresszió esetén nagy dózisú intravénás kortikoszteroid adása szükséges; ha 2 héten belül nincs javulás, vagy a kezelés ellenére a visus tovább csökken, sürgős sebészi orbita dekompresszió elvégzése mérlegelendő, leggyakrabban az orbita laterális csontos falának elvételével.

Az immunológiai inaktív szakban megmaradó kettőslátás szemizom korrekciós műtétet, a felső szemhéj retractionja Müller izom átmetszést, kozmetikailag zavaró vagy folyamatos cornea expozícióval járó exophthalmus elektív dekompressziós műtétet tehet szükségessé.

2.5.2 Az elmúlt évtizedek terápiás próbálkozásai

A kortikoszteroid hatékonyságát alapul véve egyéb immunszuppresszív szerekkel is történtek – kis esetszámú – vizsgálatok.

A cyclosporin A több vizsgálat adatai alapján is hatásosnak bizonyult; alkalmazása mellékhatás profilja és keskeny terápiás szélessége miatt nem vált elterjedtté. A 2016-os EUGOGO ajánlás tartalmazza a terápia refrakter esetek kezelési alternatívájaként orális kortikoszteroiddal kombinálva.

A somatostatin analógok alkalmazásának lehetősége az 1990-es években vetődött fel, mivel jelzett somatostatin analóg adásával somatostatin receptorokat jelenlétét bizonyították az orbitában. Ezek az

orbitát infiltráló lymphocytákon kívül, a fibroblastokon, adipocytákon is kimutathatók. Az octreoscan pozitívitas jól korrelál a szemtünetek súlyosságával és aktivitásával. Az irodalmi adatok ennek ellenére ellentmondóak a kezelés hatékonyságát illetően.

Intravénás immunglobulin kezeléssel jó klinikai eredmény érhető el olyan autoimmun betegségekben, melyeket humoralis mechanizmusok idéznek elő. Az EOP-pal kapcsolatosan az irodalmi adatok ellentmondóak. Az utóbbi két kezelési mód kifejezetten magas ára miatt nem sem válhatott a terápiás protokoll részévé.

A pentoxyphyllin nem-specifikus foszfodiészteráz gátló, melynek gyulladásgátló és immunmoduláns hatása van. Balázs és munkacsoportja hazai vizsgálatban hatékonynak találta EOP-ban, így a nemzetközi protokolloknak is részévé vált.

Először 2016-ban egy német munkacsoport számolt be mycophenolate alkalmazásáról EOP-ban. Egy friss tanulmányban közepsúlyos és súlyos aktív EOP-ban a methylprednisolon-mycophenolate kombináció hatékonyabb volt, mint a methylprednisolon önmagában.

2.5.3 Biológiai terápiák

A biológiai terápiák az utóbbi években, az onkológiában és az autoimmun betegségek kezelésében is egyre inkább előtérbe kerülnek. A közelmúltban endocrin orbitopathiában is történtek próbálkozások biológiai terápia alkalmazására.

2.5.3.1 Anti-TNF alpha antitest (infliximab) és solubilis TNF alpha receptor dimér (etanercept)

Az endocrin orbitopathia pathomechanizmusa alapján terápiás lehetőségként merül fel a tumor necrosis factor (TNF-alpha) hatásának

blokkolása. Az irodalomban egyelőre kevés adat áll ezzel kapcsolatban rendelkezésre. Durrani és munkatársai 2005-ben egy súlyos endocrin orbitopathiában szenvedő betegnél - akinél látást veszélyező állapot alakult ki - alkalmaztak sikerrel anti-TNF alpha antitestet. Később 2007-ben Komorowsky és munkatársai szintén egy eset kapcsán számoltak be kedvező eredményről. 2005-ben Parideans és munkatársai kis esetszámú vizsgálatban (n=10) enyhe-középsúlyos endocrin orbitopathiában 12 hetes kezelés alatt a TNF alpha receptor dimért találták hatékonynak.

2.5.3.2 IGF-1 receptor antitest

Az IGF-1 receptornak az EOP pathogenezisben betöltött szerepét valószínűsítő vizsgálatokat követően 2017-ben egy tanulmányban a teprotumumab kedvező hatásáról számoltak be endocrin orbitopathiában.

2.5.3.3 Anti-CD20 kezelés

Az anti-CD20 antitest (rituximab) terápiát eredetileg B sejtjes lymphomák kezelésére fejlesztették ki, de az elmúlt években több autoimmun betegség (rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus, vasculitisek, thrombocytopeniák) esetén is sikerrel alkalmazták. A CD20 antigén a pre-B és a B sejtek membránjában elhelyezkedő molekula, szerepe van a B sejt aktiváció szabályozásában. Az anti-CD20 monoklonális antitest a Fab alegységével kötődik a CD20 antigénhez, majd a molekulák keresztkötésével fokozza a glikoprotein foszforilációját, elindítva a B sejt károsító folyamatokat. Az anti-CD20 antitest hatását apoptózis indukció, complement-mediált lysis és antitest-dependens celluláris cytotoxicitás révén fejti ki. Egyes szerzők az anti-CD20 antitest kezelés hatásosságát az autoreaktív T sejtek eltávolításával magyarázzák.

Az anti-CD20 antitest alkalmazásáról endocrin orbitopathiában az első esetismertetések 2006-ban jelentek meg. Salvi és munkatársai, valamint El Fassi és munkatársai is egyértelműen kedvező hatásról számoltak be súlyos, hagyományos kezelésre nem reagáló endocrin orbitopathiában egy, illetve két beteg esetén. El Fassi és munkacsoportja 2009-ben megerősítette, hogy az anti-CD20 kezelés a hyperthyreosis kezelésében is hatékony, valamint a methimazolhoz hasonlóan csökkenti a TSH receptor ellenes antitest szintet. Az általánosan alkalmazott infúziós adagolás mellett egy esetben intraorbitalis anti-CD20 injekció sikeres alkalmazásáról.

3. Célkitűzések

1. Differenciál-digasztikai algoritmus kidolgozása az endocrin orbitopathia és az orbita-érintettséggel járó IgG4 betegség elkülönítésére.
2. Az anti-CD20 antitest kezelés rövidtávú hatékonyságának vizsgálata súlyos, hagyományos kezelésekre nem reagáló endocrin orbitopathiában.
3. Az anti-CD20 antitest kezelés hosszútávú hatásosságának vizsgálata öt éves követés során súlyos, hagyományos kezelésekre nem reagáló endocrin orbitopathiában.
4. Az anti-CD20 antitest kezelés hatásosságának vizsgálata a Graves-Basedow kór lefolyására a pajzsmirigy-ellenes autoimmun folyamatra és a hyperthyreosisra.
5. Az anti-CD20 antitest kezelés korai és késői mellékhatás-profiljának vizsgálata.

4. Betegek és módszerek

4.1 Betegek

A súlyos, hagyományos kezelésre nem reagáló endocrin orbitopathia kezelésébe a protokollunknak megfelelően öt beteget (négy nő, egy férfi) vontunk be. Az anti-CD20 kezelésben részesülő betegek átlagéletkora 47.8 ± 12.2 év volt. A vizsgálat megkezdésekor három beteg thyreostaticus kezelés alatt állt, míg ketten thyreoidectomia utáni thyroxin substitutióban részesültek. A betegek a vizsgálatban való részvételbe írásban beleegyeztek. A saját kezdeményezésű (gyógyszergyártó által nem támogatott) vizsgálatot az Intézményi Kutatásaitikai Bizottság engedélyezte. A vizsgálatot EudraCT 2006-006099-39 nyilvántartáisi számon regisztráltuk az European Medicines Agency adatbázisában (European Clinical Trials Database).

A betegeknél a kezelés előtt az EOP aktivitásának és a pajzsmirigy statusának megítélésére a következő vizsgálatokat végeztük el: CAS meghatározás és a szemészeti status rögzítése, orbita DTPA-SPECT, orbita MRI, TSH receptor ellenes antitest szint és pajzsmirigy hormonszint meghatározás. A betegek kiválasztásánál feltétel volt, hogy az endocrin orbitopathia aktivitását legalább az egyik orbitában a következő három módszer egyidejűleg igazolja: CAS értéke 4 vagy annál magasabb; orbita MRI vizsgálattal legalább 20 %-kal megnyúlt T2 relaxációs idő; orbita SPECT a referencia tartomány felső értékét több mint 20 %-kal meghaladó DTPA dúsulást mutat. Emellett beválasztási kritérium volt, hogy a beteg állapota a szokásos kezelési eljárások egyike vagy több eljárás kombinációja mellett nem javult, vagy romlott. Így minden beteg legalább 3000 mg összdózisú methylprednisolon kezelést kapott az anti-CD20 terápia előtti 6 hétben, és két betegnél retrobulbaris irradiáció (20 Gy összdózisban) is történt a vizsgálat megkezdése előtti 3 hónapban. Kizáró

tényező volt súlyos hyper- vagy hypothyreosis fennállása, korábbi orbita dekompresziós műtét, monoclonalis antitesttel végzett kezelés a kórelőzményben, lázas betegség, terhesség, szoptatás, és négy héten belül általános anesztéziában végzett műtét.

4.2 A vizsgálat menete

A betegek összesen négy alkalommal, hetente egyszer kaptak anti-CD20 infúziót, a B sejtes lymphoma kezelésénél alkalmazottal azonos protokoll szerint, alkalmanként 375 mg/m^2 adagban. Az alkalmazott anti-CD20 készítmény rituximab (Mabthera, Hoffmann LA Roche, Basel, Svájc) volt. Az infúzió beadása előtt – az esetleges allergiás reakció kivédésének céljából – a betegek per os 500 mg paracetamolt, 500 mg metamizol natriumot, 5 ml calcium gluconatot és intravénásan 80 mg methylprednisolont kaptak. A betegek vitális paramétereit (pulzus, vérnyomás, légzésszám) az infúziók alatt folyamatosan monitoroztuk.

A kezelés előtt, majd 1, 3, 6 és 12 hónap múlva vizsgáltuk a pajzsmirigy hormon szinteket, a TSH receptor ellenes antitest szintet, valamint a CD20 pozitív sejtek számát. Ezt követően a betegek klinikai állapotától függően - de legalább évente egyszer - pajzsmirigy funkció és TRAb meghatározást végeztünk. Minden kontroll alkalmával szemészeti vizsgálat is történt, a CAS érték számításával. Az anti-CD20 terápia elkezdése előtt két héten belül orbita SPECT és orbita MR történt, majd ezeket a vizsgálatokat 3 és 12 hónap elteltével ismételtük. Az MR során meghatározott T2 relaxációs idő változását a két orbita esetén külön elemeztük, mindkét oldalon kiválasztva a kiindulásnál legnagyobb aktivitást (leghosszabb T2 relaxációs idő) mutató külső szemizmot. Az átlagos követési idő 67 (58-81) hónap volt.

4.3 Módszerek

4.3.1 Laboratóriumi vizsgálatok

A vizsgálatok a klinikai gyakorlatban alkalmazott, validált automatákkal történtek. A szérumban TSH, fT4, fT3 szinteket kemilumineszcens immunoassay-vel határoztuk meg (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). A TSH receptor ellenes antitest szint mérése I¹²⁵-tel jelzett kompetitív radio-receptor assay-vel történt (BRAHMS TRAK Human RIA, Hennigsdorf, Germany). A CD20+ sejtek számának meghatározása anti-CD20 FITC-konjugált monoklonális egér anti-humán reagenssel történt (BD Biosciences, Erembodegem-Aalst, Belgium).

4.3.2 Képképző vizsgálatok

4.3.2.1 Orbíta MR

Az orbíta MR vizsgálata hagyományos 1.5 T MR készülékkel történt (GE Excite, General Electric, Milwaukee, WI). Egymást követően STIR, T1 és T2 súlyozott coronalis, valamint sagittalis és axialis natív T1 súlyozott fast spin echo felvételek is készültek. Minden sorozatnál 3 mm-es szeletvastagságot alkalmaztunk. Az axialis és sagittalis síkokat a nervus opticus lefutásával párhuzamosra állítottuk be. Ezt követően multisection-multiecho T2 súlyozott szekvenciák készültek a coronalis síkban 4 mm-es szeletvastagsággal TR=2020 ms, TE 12-180 ms, 14 echot alkalmazva. A külső szemizmok kontrakciójából adódó pontatlanság kiküszöbölése céljából a beteget megkértük, hogy a szemét finoman csukja be és természetes helyzetben tartsa. A T2 relaxációs térképet pixelenként egy lineáris, speciális monoexponenciális algoritmussal számítottuk. A szemizmok T2 relaxációs idejét a T2 relaxációs térképeken mértük „region of interest” (ROI) kijelölésével.

4.3.2.2 SPECT

Az orbita SPECT vizsgálat során a betegek 7 MBq/kg ^{99m}Tc -DTPA-t (dietilén-triamin pentaacetic acid, PromptCarry, Szeged, Hungary) kaptak intravénásan. A leképezés 20 perc múlva történt Nucline X-ring 4 fejes SPECT készülékkel (Mediso, Hungary). A felvételek „step and shoot” módban készültek. A SPECT képek filterezett visszavetítése után rekonstruált 3D metszetek készültek a koponya és a retrobulbaris tér régiójáról a coronalis, sagittalis és axialis síkban. Az orbiták DTPA felvételének kiszámításához „region of interest” (ROI) területeket rajzoltunk be az axialis metszeten, mindkét orbita régiójában. A DTPA felvétel az adott ROI esetében a beadott összdózis meghatározott hányada. Az anti-CD20 kezelés előtti és utáni DTPA felvételi értékeket hasonlítottuk össze minden beteg esetében.

4.4 Statisztikai módszerek

A statisztikai értékelés során SAS for Windows 8.2 (Cary Inc, SAS Institute Inc, USA) programcsomagot használtunk. A vizsgált változók leírására az átlag \pm szórás (SD) értéket adtuk meg. A TSH receptor ellenes antitest szint, a CAS érték és a DTPA SPECT során meghatározott felvett aktivitás értékek változásának elemzéséhez varianciaanalízist (ANOVA) alkalmaztunk (*post-hoc* Scheffé és Newman-Keuls tesztek). A kezelés előtti és utáni T2 relaxációs idők összehasonlítására párosított t-próbát használtunk. Az eltéréseket $p < 0.05$ esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

5. Eredmények

Magyarországon először – Európában az elsők között – alkalmaztunk anti-CD20 antitest kezelést súlyos, terápia refrakter EOP-ban.

A fentebb részletezett protokoll szerint anti-CD20 kezelést mind az öt beteg jól tolerálta.

5.1 Az anti-CD20 kezelés hatása: B sejt depléció

A CD20+ lymphocyták aránya a vizsgálat kezdetén $3.62 \pm 1.45\%$ volt. A CD20+ sejtek számának monitorozása alapján azt találtuk, hogy a kezelés a várt hatását kifejtette: minden betegnél B sejt depléció következett be, a CD20+ sejtek száma az infúziók után nullára csökkent. A CD20+ sejtek száma fél év elteltével kezdett emelkedni (a 6. hónapban $0.19 \pm 0.2\%$), de egyik betegben sem érte el a vizsgálat előtti értéket ($1.74 \pm 0.87\%$) az első év végéig.

5.2 Az anti-CD20 kezelés hatása az endocrin orbitopathia aktivitására és lefolyására

Az EOP tünetei, klinikai aktivitása minden beteg esetén jelentősen csökkent már az első hónap végére, és a megfigyelési idő alatt ez a kedvező változás tartós volt, recidíva nem alakult ki.

Az átlagos CAS érték 6.5 ± 1.72 volt a kezelés előtt, és egy hónap alatt 3.4 ± 1.58 -ra csökkent ($p < 0.05$), 12 hónapnál 3.2 ± 1.75 volt, és a további követés 67 (58-81) hónapja alatt sem történt szignifikáns CAS érték változás.

Az átlagos aktivitás felvétel orbita SPECT során 16.52 ± 4.51 MBq/cm³ volt az anti-CD20 terápia előtt, majd a 3 hónapos kontrollnál

13.30±2.06 MBq/cm³, mely további szignifikáns csökkenést (11.97±2.36 MBq/cm³) mutatott a 12 hónapos kontrollig (ANOVA, $p<0.002$).

Az orbita MR-rel meghatározott átlag T2 relaxációs idő (n=40 külső szemizomban mérve) a kezelés előtt 96.91±17.61 ms volt, mely az egy éves kontrollra 84.29±9.41 ms-ra csökkent (t-test, $p<0.001$). Minden vizsgált orbitában kiválasztottuk a legsúlyosabban érintett külső szemmozgató izmot (n=10 izom), és ezeket külön is vizsgáltuk. A T2 relaxációs idő átlaga ezekben az izmokban 112.80±14.38 ms volt az anti-CD20 terápia előtt, ami 12 hónap elteltével 83.99±12.66 ms-ra csökkent ($p<0.01$).

5.3 A TSH receptor ellenes antitest szintek és a pajzsmirigy hormonszintek változása anti-CD20 kezelés után

Anti-CD20 kezelés után a kezdeti emelkedett TRAb szint (7.44±3.36 U/l) csökkenését figyeltük meg. Az első hónapnál a TRAb érték 5.6±4.5 U/l, majd az első év végén 1.68±1.52 U/l volt. A kiindulási és a 12 hónap elteltével mért értékek közötti különbség statisztikailag szignifikáns volt (Scheffé teszt; $p<0.004$). A TRAb és az endocrin orbitopathia aktivitási paraméterei (CAS, DTPA felvett aktivitás érték, T2 relaxációs idő) között korrelációt nem találtunk.

Az anti-CD20 kezelést megelőzően a betegek euthreoidok vagy enyhén hyperthyreosisok voltak; egy beteg propylthiouracyl terápia, kettő kombinált methimazol és thyroxin kezelés mellett, a két thyreoidectomián átesett beteg pedig thyroxin szubsztitúcióval. A három thyreostaticummal kezelt betegnél a gyógyszer a kezelés után fél éven belül (2.6±2.1 hónap) elhagyható volt. Közülük két beteg a 67 (58-81) hónap követés során végig euthreoid maradt. Egy betegnél három év elteltével TRAb pozitivitás és a hyperthyreosis recidivája alakult ki.

6. Megbeszélés

Az endocrin orbitopathia a leggyakoribb orbita infiltrációval járó betegség. Típusos anamnesis esetén endokrinológiai és részletes szemészeti vizsgálat, a pajzsmirigy hormon és antitest szintek meghatározása, valamint képalkotó vizsgálatok (orbita MR, orbita SPECT) elvégzése szükséges a diagnózis felállításához. Amennyiben EOP-hoz hasonló tünetek észlelése esetén pajzsmirigy hormon eltérés kizárható, és a TSH receptor ellenes antitest szint is negatív, egyéb kórokat kell keresni. Ugyanez a helyzet, ha szemtünet észlelhető, de a pajzsmirigy túlműködést nem Graves-Basedow kór okozza.

Az endokrin orbitopathia differenciáldiagnosztikájában az orbita lymphoproliferatív kórképei, az idiopathikus inflammatórikus orbitopathia és az IgG4 orbitopathia a legfontosabbak. A pontos diagnózis felállításához - a képalkotó vizsgálatok közül - az orbita MR szerepe emelendő ki, emellett a nem egyértelmű esetekben szövettani vizsgálat végzése is indokolt.

Az IgG4 asszociált betegség az utóbbi években került az érdeklődés középpontjába. Egyes szerzők szerint a korábban idiopathiásnak tartott inflammatórikus orbitopathia tulajdonképpen IgG4 orbitopathiának felel meg. Az IgG4 betegség prevalenciája nem ismert pontosan, valószínűleg aluldiagnosztizált kórkép. A legtöbb közölt eset Japánból származik. Az IgG4 betegség általában több szervet is érint egyszerre, tipikus az orbita, a könnymirigyek, a nyálmirigyek, a tüdő, a pancreas, az epeutak és a retroperitoneális tér érintettsége. A szemek érintettsége esetén legjellemzőbb a betegség manifesztációja a könnymirigyekben és a külső szemizmokban, valamint időnként az infra- és supraorbitalis idegek megvastagodása is észlelhető. A diagnózis az emelkedett IgG4 szinten és a szövettani vizsgálaton alapszik. Az érintett szerv szövettani vizsgálata során

lymphoplasmacytás infiltráció, IgG4 pozitív plasmasejtek jelenléte (szervenként változó, általában 30-50 IgG4 plasma sejt/ nagy nagyítású látóterenként), változó mértékű fibrosis és obliteratív phlebitis figyelhető meg. A könnymirigy vizsgálata esetén nagy nagyítású látóterenként 10 IgG4 pozitív plasmasejt jelenléte elégséges a diagnózishoz.

Az IgG4 betegség társulása Hashimoto és Riedel thyreoiditissel jól ismert; a korábban Riedel thyreoiditisnek nevezett entitás az új nomenklátúra szerint IgG4 thyreoiditis. Egy vizsgálatban a GB miatt kezelt 109 fő beteg közül 6.4 %-ban emelkedett IgG4 szintet találtak; az emelkedett IgG4 szinttel rendelkező betegek életkora magasabb volt, jobban reagáltak a thyreostaticus kezelésre, és nagyobb arányban alakult ki hypothyreosis.

Mind az IgG4 orbitopathia, mind a Graves orbitopathia elsőként választandó kezelése a kortikoszteroid, de az IgG4 orbitopathia esetén a hatásos dózisok jóval kisebbek, és tipikus esetben a kezelésre adott válasz sokkal gyorsabb. Az EOP-hoz hasonlóan az IgG4 orbitopathia terápia refrakter eseteiben is jelentek meg közlések az anti-CD20 kedvező hatásáról. Az orbitát érintő, különböző infiltratív betegségek hasonló tünetei és hasonló kezelési lehetőségei felvetik a részben közös pathomechanizmus lehetőségét.

Az endocrin orbitopathia és az IgG4 orbitopathia elkülönítése céljából differenciáldiagnosztikai algoritmust dolgoztunk ki.

A hagyományos kezelésre nem reagáló, progresszív EOP terápia napjainkban is komoly kihívást jelent. Vizsgálatunkban az anti-CD20 terápia kedvező hatását bizonyítottuk súlyos, terápia-refrakter, immunológiailag aktív orbitopathia miatt kezelt betegek esetén. A betegség aktivitását jelző paraméterek (CAS, DTPA SPECT, T2 relaxációs idő) a kezelést követően rapidan csökkentek és a betegek klinikai tünetei is

drámaian javultak. Az EOP vonatkozásában a kedvező hatás tartósnak bizonyult, az átlagosan 67 hónapos követési idő alatt végig megmaradt.

A kezdetben emelkedett TRAb szint a 12. hónap végére mutatott szignifikáns csökkenést. Az orbitopathia javulása már a TRAb szint csökkenése előtt bekövetkezett, ami arra utal, hogy az anti-CD20 kezelés kedvező hatását nem a TRAb szint csökkentésén keresztül fejt ki.

A pajzsmirigy működés 6 hónapon belül normalizálódott azokban a betegekben is, akik az anti-CD20 kezelés megkezdése előtt még igényeltek thyreostaticus kezelést, így a kezelés elhagyhatóvá vált. Közülük a követési idő alatt egy betegnél alakult ki recidív hyperthyreosis. Ez az arány hasonló a hyperthyreosis hagyományos gyógyszeres kezelése (methimazol vagy propylthiouracyl) után észlelt relapsus arányhoz.

Eredményeinkhez hasonlóan más, kis esetszámú, külföldi vizsgálatok súlyos EOP-ban az anti-CD20 kezelés kedvező hatását igazolták. Betegeink anti-CD20 kezelése 2006 és 2009 között zajlott, majd az ötéves követés eredményeit is magában foglaló közleményünk 2014-ben jelent meg. Az első randomizált vizsgálatok eredményeit 2015-ben közzétették. Salvi munkacsoportja randomizált, kettős vak study keretében, középsúlyos és súlyos EOP-ban szenvedő betegeknél (n=32) anti-CD20 antitestet és a kontroll csoportban intravénás methylprednisolont alkalmazott, és egyértelműen az anti-CD20 antitest kedvezőbb hatását igazolta. Ezzel szemben egy ugyancsak 2015-ben megjelent hasonló elrendezésű amerikai közleményben arról számoltak be, hogy az anti-CD20 terápia hatástalan. A két vizsgálat ellentétes eredményének magyarázata véleményünk szerint az lehet – és ez a közlemények részletes leírásaiból egyértelműnek tűnik – hogy az amerikai munkacsoport betegei kevésbé súlyosak voltak, és a folyamat kevésbé aktív volt. Emellett szól, hogy a 13 anti-CD20 terápiát kapó beteg közül csak 4, a 12 placebóval kezelt beteg

közül csak 6 igényelt a vizsgálatot megelőzően kortikoszteroid kezelést. A betegség aktivitását egyetlen paraméterrel, a CAS értékkel támasztották alá, mely jelentős részben a beteg szubjektív tünetei alapján kalkulált érték. A mi vizsgálatunkban három különböző aktivitási paraméter egyidejű pozitivitása volt a bevonási kritérium, mely szigorúbb, mint bármely korábbi vizsgálatban. A betegség immunológiai inaktivitása súlyos klinikai eltérések esetén is lehetséges, és magyarázhatja az amerikai munkacsoport eredményét.

Az anti-CD20 kezelés hatása a TRAb szintre és a pajzsmirigy túlműködésre az eddigi tanulmányok alapján ellentmondásos. Az általunk alkalmazott nagyobb dózisú anti-CD20 kezelés összehasonlítva a többség által alkalmazott kisebb dózissal szignifikánsan csökkentette a TRAb szinteket és a hagyományos thyreostaticus kezeléshez hasonlóan hatékony volt a hyperthyreosis kezelésére is. Mivel az anti-CD20 terápia költsége a thyreostaticus kezeléséhez képest jelentősen magasabb, természetesen ennek rutinszerű, mindennapi alkalmazása a Graves-Basedow kór talaján kialakult hyperthyreosis megszüntetésére nem jön szóba. Véleményünk szerint az anti-CD20 általunk alkalmazott nagyobb dózisa (a lymphoma protokoll szerint 375 mg/m^2 rituximab intravénásan, hetente egy alkalommal, négy egymást követő héten) szükséges a TRAb szint szignifikáns csökkentéséhez. Ezt támasztja alá, hogy a velünk azonos protokollt alkalmazó munkacsoport is hasonló eredményről számolt be, míg azok a kutatócsoportok, akik kisebb adag (két alkalommal, két hét különbséggel 1000 mg) rituximabot alkalmaztak, nem észleltek változást a TRAb szintben. A CAS értékek és a TRAb szint között – hozzánk hasonlóan – a többi munkacsoport sem mutatott ki korrelációt. Ennek alapján feltételezzük, hogy az anti-CD20 kezelés nem a TRAb szint változásán keresztül hat. Erre utal az is, hogy az anti-CD20 EOP-ra kifejtett

kedvező hatásáról számoltak be egészen alacsony dózisok alkalmazásakor, illetve intraorbitalis használat mellett is.

Vizsgálatunknak természetesen vannak korlátai. Az egyik a kis esetszám, melynek magyarázatát az adja, hogy az endokrinológiai gondozás fejlődésével, ezáltal az EOP korai felismerésével, a terápia rezisztens, súlyos esetek egyre ritkábbak lettek és így 19 hónapba telt öt, a beválasztási kritériumoknak mindenben megfelelő beteget találni. A kis esetszám ellenére, mindhárom EOP aktivitást jelző paraméter (CAS, DTPA SPECT aktivitás, T2 relaxációs idő) csökkenése statisztikailag szignifikáns volt. A másik kérdés az, hogy a betegeknél észlelhető javulás valóban az anti-CD20 terápia következménye volt-e, vagy a korábbi nagy dózisú vagy esetleg a premedikációként adott kortikoszteroid kezelés késői-elhúzódó hatása, illetve a megelőző retrobulbaris irradiációval vagy a két betegnél elvégzett thyreoidectomiával kapcsolatos. Az is felmerülhet, hogy esetleg a betegség természetes lefolyásából adódó javulásról van szó. Az a tény azonban, hogy az addig hagyományos kezelésre egyáltalán nem javuló EOP-ban szenvedő betegeknél az anti-CD20 infúziós kezelések után egy hónapon belül jelentős klinikai javulás következett be, és az öt éves követés alatt relapsus nem alakult ki, amellett szól, hogy az anti-CD20 terápia eredményezte a kedvező változásokat.

Eredményeink alapján megállapítható, hogy az anti-CD20 terápiának helye van a hagyományos kezelésre nem reagáló endocrin orbitopathiában szenvedő betegek terápiájában. Ezt támasztja alá, hogy az eredményeink közlése után 2 évvel, 2016-ban megjelent, jelenleg is érvényben lévő EUGOGO ajánlás középsúlyos és súlyos, aktív EOP-ban a kortikoszteroidra refrakter esetek második vonalbeli kezelési opciói között a rituximabot (anti-CD20 antitest) is tartalmazza.

7. Új eredmények összefoglalása

1. Differenciáldiagnosztikai algoritmust dolgoztunk ki az endocrin orbitopathia és az orbita-érintettséggel járó IgG4 betegség elkülönítésére.
2. Magyarországon először alkalmaztunk anti-CD20 antitest kezelést endocrin orbitopathiában. A terápia rövid időn belül csökkentette a klinikai tüneteket, valamint a betegség aktivitását.
3. Az anti-CD20 antitest kezelés öt éves követés során is hatásosnak bizonyult súlyos, hagyományos kezelésekre nem reagáló endocrin orbitopathiában.
4. A TSH receptor ellenes antitest szint csökkenés csak a 12 hónapos kontrollnál volt szignifikáns a kiinduláshoz képest, de az orbita folyamat javulása már egy hónappal az anti-CD20 kezelés után bekövetkezett. Eredményeink arra utalnak, hogy az anti-CD20 terápia kedvező hatását az orbita folyamatra nem a TRAb csökkentése útján fejt ki.
5. Az anti-CD20 antitest kezelés kedvezően befolyásolta Graves-Basedow kóros betegekben a pajzsmirigy-ellenes autoimmun folyamatot és a hyperthyreosist is.
6. Az anti-CD20 antitest kezelés során súlyos mellékhatást nem tapasztaltunk.

8. Kenézy Élettudományi Könyvtár által hitelesített publikációs lista



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**
H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikacio@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/17/2018.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Erdei Annamária
Neptun kód: FH1MTO
Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Erdei, A., Steiber, Z., Molnár, C., Berényi, E., Nagy, E. V.: Exophthalmos in a young woman with no Graves' disease: a case report of IgG4-related orbitopathy.
BMC Ophthalmol. 18 (1), 1-6, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12886-018-0672-y>
IF: 1.586 (2016)
2. Erdei, A., Paragh, G., Kovács, P., Karányi, Z., Berényi, E., Galuska, L., Lenkey, Á., Szabados, L., Györy, F., Ujhelyi, B., Berta, A., Boda, J., Berta, E., Bodor, M., Gazdag, A., Nagy, E. V.: Rapid response to and long-term effectiveness of anti-CD20 antibody in conventional therapy resistant Graves' orbitopathy: a five-year follow-up study.
Autoimmunity. 47 (8), 548-555, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/08916934.2014.939266>
IF: 2.714





További közlemények

3. Frenzl, I., Katkó, M., Galgóczi, E., Boda, J., Zsíros, N., Némethi, Z., Bereczky, Z., Hudák, R., Kappelmayer, J., Erdei, A., Turchányi, B., Nagy, E. V.: Plasminogen Activator Inhibitor Type 1: a Possible Novel Biomarker of Late Pituitary Dysfunction after Mild Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma*. 34 (23), 3238-3244, 2017.
IF: 5.19 (2016)
4. Erdei, A., Steiber, Z., Gazdag, A., Bodor, M., Berta, E., Szász, R., Szántó, A., Ujhelyi, B., Barna, S., Berényi, E., Nagy, E. V.: Az endokrin orbitopathia differenciáldiagnosztikája. *Orvosi Hetilap*. 157 (8), 310-315, 2016.
IF: 0.349
5. Erdei, A., Gazdag, A., Katkó, M., Bodor, M., Sira, L., Boda, J., Juhász, M., Leövey, A., Nagy, E. V.: Az endokrin orbitopathia patogenezise - amit tudunk és amit feltételezünk. *Magyar Belorv. Arch.* 69, 93-97, 2016.
6. Galgóczi, E., Jenei, F., Gazdag, A., Erdei, A., Katkó, M., M. Nagy, D., Ujhelyi, B., Steiber, Z., Györy, F., Berta, E., Nagy, E. V.: Cell density dependent stimulation of PAI-1 and hyaluronan synthesis by TGF- β in orbital fibroblasts. *J. Endocrinol.* 229 (2), 187-196, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1530/JOE-15-0524>
IF: 4.706
7. Gazdag, A., Nagy, E. V., Erdei, A., Bodor, M., Berta, E., Szabó, Z., Jenei, Z.: Aortic stiffness and left ventricular function in patients with differentiated thyroid cancer. *J. Endocrinol. Invest.* 38 (2), 133-142, 2015.
IF: 1.994
8. Páll, A., Becs, G., Erdei, A., Sira, L., Czifra, Á., Barna, S., Kovács, P., Páll, D., Pfliegler, G., Paragh, G., Szabó, Z.: Pseudopheochromocytoma induced by anxiolytic withdrawal. *Eur. J. Med. Res.* 19 (1), 2014.
IF: 1.495
9. Erdei, A., Gazdag, A., Bodor, M., Berta, E., Katkó, M., Ujhelyi, B., Steiber, Z., Györy, F., Urbancsek, H., Barna, S., Galuska, L., Nagy, E. V.: Új lehetőségek az endokrin orbitopathia kezelésében. *Orvosi Hetilap*. 155 (33), 1295-1300, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.29963>
10. Erdei, A., Paragh, G., Gazdag, A., Bodor, M., Boda, J., Nagy, E. V.: Gyógyszer-indukált hyperthyreosisok. *Metabolizmus*. 11 (5), 340-342, 2013.





11. Ujhelyi, B., Gogolák, P., Gazdag, A., Erdei, A., Balázs, E., Rajnavölgyi, É., Berta, A., Nagy, E. V.:
A könyv citokintartalmának változása Graves-Baseow körben és endokrin orbitopathiában.
Magyar Belorv. Arch. 65, 298-303, 2012.
12. Berta, E., Erdei, A., Cseke, B., Gazdag, A., Paragh, G., Balla, J., Polgár, P., Nagy, E. V., Bodor, M.:
Evaluation of the metabolic changes during hemodialysis by signal averaged ECG.
Pharmazie. 67 (5), 380-383, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1691/ph.2012.1692>
IF: 0.962
13. Ujhelyi, B., Gogolák, P., Erdei, A., Nagy, V., Balázs, E., Rajnavölgyi, É., Berta, A., Nagy, E. V.:
Graves' orbitopathy results in profound changes in tear composition: a study of Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and seven cytokines.
Thyroid. 22 (4), 407-414, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2011-0248>
IF: 3.544
14. Sámson, L., Czégény, I., Mezősi, E., Erdei, A., Bodor, M., Cseke, B., Burman, K. D., Nagy, E. V.:
Addition of chlorine during water purification reduces iodine content of drinking water and contributes to iodine deficiency.
J. Endocrinol. Invest. 35 (1), 21-24, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3275/7759>
IF: 1.566
15. Ujhelyi, B., Erdei, A., Szabados, L., Balázs, E., Karányi, Z., Galuska, L., Nagy, E. V., Berta, A.:
DTPA SPECT vizsgálat szerepe az endocrin orbitopathia immunológiai aktivitásának megítélésében.
Szemészet. 147, 116-120, 2010.
16. Berta, E., Sámson, L., Lenkey, Á., Erdei, A., Cseke, B., Jenői, K., Major, T., Jakab, A., Jenői, Z., Paragh, G., Nagy, E. V., Bodor, M.:
Evaluation of the thyroid function of healthy pregnant women by five different hormone assays.
Pharmazie. 65 (6), 436-439, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1691/ph.2010.0030R>
IF: 0.869
17. Káplár, M., Paragh, G., Erdei, A., Csongrádi, É., Varga, É., Garai, I., Szabados, L., Galuska, L.,
Varga, J.:
Changes in cerebral blood flow detected by SPECT in type 1 and type 2 diabetic patients.
J. Nucl. Med. 50 (12), 1993-1998, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.109.066068>
IF: 6.424





18. Ujhelyi, B., Erdei, A., Galuska, L., Varga, J., Szabados, L., Balázs, E., Bodor, M., Cseke, B., Karányi, Z., Leövey, A., Mezősi, E., Burman, K. D., Berta, A., Nagy, E. V.: Retrobulbar ^{99m}Tc-diethylenetriamine-pentaacetic-acid uptake may predict the effectiveness of immunosuppressive therapy in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 19 (4), 375-380, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2008.0298>
IF: 2.602
19. Paragh, G., Seres, I., Harangi, M., Erdei, A., Audikovszky, M., Debreczeni, L., Kovácsay, A., Illyés, L., Pados, G.: Ciprofibrate increases paraoxonase activity in patients with metabolic syndrome. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 61 (6), 694-701, 2006.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02565.x>
IF: 2.718
20. Bodor, M., Erdei, A., Balla, J., Berta, E., Paragh, G., Polgár, P., Nagy, E. V.: Krónikus hemodialízis programban lévő betegek jelátlagolt EKG-vizsgálata. *É-K. Magyarorsz. Orv. Szle.* 6 (1-2), 26-31, 2006.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 36,719

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):

4,3

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

Debrecen, 2018.03.12.



9. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Nagy Endre professzor úrnak, hogy támogatta és irányította tudományos munkámat, valamint megismertette az endokrinológia szépségét.

Köszönöm Paragh György professzor úrnak és Kakuk György professzor úrnak, hogy lehetővé tették számomra a munkavégzést az általuk vezetett Belgyógyászati Klinikán.

Köszönet illeti Dr. Ujhelyi Bernadett és Dr. Steiber Zita szemész kollégákat a szemészeti vizsgálatok elvégzésében nyújtott segítségért, valamint a napi gyógyító és a tudományos munka során nyújtott hatékony együttműködésért.

Köszönöm Galuska László professzor úrnak, Dr. Garai Ildikónak és Dr. Barna Sándornak az orbita SPECT vizsgálatok kivitelezését és kiértékelését. Köszönöm minden társszerző munkáját, az Endokrinológia Tanszék és a Belgyógyászati Intézet A Épület Kutatólaboratórium munkatársainak segítségét.

Hálával tartozom családomnak, türelmükért és támogatásukért.

9. Függelék

A kutatás a TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

A munkát a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal - NKFIH (K105733 és K116419), valamint a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Karának "Bridging Fund" programja támogatta.

Készült a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 „A magyar gazdaság versenyképességének növelése a lakosság egészségi állapotát javító népegészségügyi intervenciók célcsoportjainak és tartalmának azonosítása révén” című projekt támogatásával.