

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Halasi Andrea

Klinikai megfigyelések az osteoporosis kezelésével és az arthritis psoriaticában szenvedő betegek törési rizikójával kapcsolatban

DEBRECENI EGYETEM

PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS ALLERGOLÓGIAI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2025

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Klinikai megfigyelések az osteoporosis kezelésével és az arthritis psoriaticában szenvedő betegek törési rizikójával kapcsolatban

Dr. Halasi Andrea

Témavezető: Dr. Gaál János



**DEBRECENI EGYETEM
PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS ALLERGOLÓGIAI DOKTORI
ISKOLA
Debrecen, 2025**

TARTALOMJEGYZÉK

1. Rövidítések jegyzéke	2
2. Előzmények, bevezetés	4
2.1. Előzmények	4
2.2. Bevezetés: az osteoporosis jelentősége, témafelvetés	4
3. A szoros kontroll mint új terápiás stratégia az osteoporosis kezelésében	6
3.1. Irodalmi áttekintés	6
3.1.1. Osteoporosis definíciója, pathomechanizmusa, rizikófaktorok	7
3.1.2. Osteoporosis rizikófaktorai, törési rizikófaktorok	11
3.1.3. Az osteoporosis kezeléséről röviden	13
3.1.4. A terápiás fegyelem jelentősége	17
3.2. Célkitűzések	19
3.3. Betegek és módszerek	20
3.4. Eredmények	22
3.5. Megbeszélés.....	29
4. Az arthritis psoriatica betegség-specifikus jellegzetességeinek összefüggése az osteoporosis-sal, törésekkel és az elesésekkel.....	31
4.1. Irodalmi áttekintés	31
4.1.1. Arthritis psoriatica definíciója, pathomechanizmusa, összefüggése a bőrtünetekkel.....	31
4.1.2. Tünetek és diagnosztika.....	33
4.1.3. Az arthritis psoriatica és az osteoporosis összefüggése.....	34
4.2. Célkitűzések	36
4.3. Betegek és módszerek	36
4.4. Eredmények	38
4.5. Megbeszélés.....	48
5. Összefoglalás, az eredmények gyakorlati jelentősége	50
6. Summary, and practical significance of the results	51
7. Irodalomjegyzék.....	54
8. Tárgyszavak.....	63
9. Köszönetnyilvánítás.....	64
10. Függelék.....	64

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ARCH study - Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women With Osteoporosis at High Risk

ATP – adenzin-5'-trifoszfát

BASDAI - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BMD – bone mineral density

BMI -body mass index

BMSCs - csontvelői stromális sejtek

BMU - Bone multicellular unit

CASPAR - Classification Criteria for Psoriatic Arthritis

CTX-I – I. típusú kollagén C-terminális telopeptid

DAS28 - Disease Activity Score

DEXA - Dual-Energy X-ray Absorptiometry

DIP - Distalis interphalangealis ízület

DKK- Dickkopf WNT Signaling Pathway Inhibitor 1

DM/PM – Dermatomyositis/polymyositis

ECLIA - electrochemiluminescence immunoassay

EMA - European Medicines Agency

ESCEO - European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases

EVOS - European Vertebral Osteoporosis Study

FDA - Food and Drug Administration

FPT - Fracture Prevention Trial

FRAME study - The Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis

FRAX - Fracture Risk Assessment Tool

GLOW - Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women

GPRD - General Practice Research Database

HLA - Humán Leukocita Antigén

HRT - hormone replacement therapy

IGF - Insulin-szerű növekedési faktor

IL - interleukin

INF- γ - Interferon gamma

IOF - International Osteoporosis Foundation
LRP - Lipoprotein Related Protein
M-CSF - Macrofág kolónia-stimuláló faktor
MICA-9 - MHC class I polypeptide-related sequence A allele 9
MMP - mátrix metalloproteináz
MOBILE study – Monthly Oral Ibandronate in Ladies Study
MPR - Medication Possession Ratio
NFATc1 - Nuclear Factor Of Activated T Cells 1
OC - osteocalcin
OPG - osteoprotegerin
OSX - osterix
PINP – I. típusú prokollagén N-terminális propeptid
PsA – arthritis psoriatica
PTH - parathormon
RA - rheumatoid arthritis
RANK/RANKL - Receptor activator of nuclear factor kappa-beta/-ligand
RANKL - Receptor activator of nuclear factor kappa-beta ligand
RF – reuma faktor
Runx2 - Runt-related transcription factor
SD – standard deviáció
SOST - sclerostin
SPA - spondylitis ankylopoetica
TGF- β - Transforming Growth Factor- β
Th17 – T helper 17 sejt
TNF- α - Tumornekrózis-faktor α
VERO study - Vertebral fracture treatment comparisons in osteoporotic women
WHI - Women's Health Initiative
Wnt - Wingless-related integration site

2. ELŐZMÉNYEK, BEVEZETÉS

2.1. Előzmények

A tudományos kutatói munkával az egyetemi tanulmányaim utolsó éveiben kezdtem el foglalkozni. Az osteoporosis (OP) mint kutatási téma részben elterjedtsége, részben népegészségügyi jelentősége miatt keltette fel az érdeklődésemet. Nagy segítséget jelentett ebben, hogy (akkori nevén) a debreceni Kenézy Gyula Kórház Reumatológiai Osztályán ezen a területen már jelentős előzménye volt az osteoporosisal foglalkozó kutatásoknak. A betegek terápiahűségével kapcsolatos kérdéseinek, illetve a terápia hatékonyságát befolyásoló tényezőknek a fontosságára témavezetőm hívta fel a figyelmemet. Az ezen a területen folyó kutatómunkába orvosdoktori diplomám megszerzését követően kezdetben nappali Ph.D. hallgatóként, majd később, a rezidensi rendszerbe való felvételemet követően, levelező Ph.D. hallgatóként kapcsolódtam be és folytatom azt azóta is. A reumatológián belül a gyulladós betegségek, elsősorban az arthritis psoriatica (PsA) és az osteoporosis kapcsolatának különböző aspektusai különösen foglalkoztattak. Ez vezetett oda, hogy kutatásaimat ezen a területen folytattam tovább.

2.1. Bevezetés: az osteoporosis jelentősége, témafelvetés

Az osteoporosis egy olyan, a csontrendszer egészét érintő kórkép, amely világszerte megközelítőleg 200 millió embert érint, így egyike a legnagyobb népegészségügyi problémát okozó betegségeknek (1). A téma fontosságát jelzi, hogy 2019-es adatok szerint az 50 év feletti európai lakosság 5,6%-a érintett; ez nemekre bontva megközelítőleg 25,5 millió nőt és 6,5 millió férfit jelent (2).

A csonttritkulás mint népbetegség óriási gazdasági terhet ró világszerte a társadalomra. Európában az OP okozta egészségügyi teher nagyobb, mint a malignus daganatok okozta (kivételez az alól a tüdő tumorai), illetve hasonló mértékű, mint a rheumatoid arthritis, asthma bronchiale, vagy a hipertónia okozta szívbetegségek terhei (3). Finanziálisan tekintve 2013-ban az Európai Unióban a csonttritkulás 37 milliárd eurós költséget jelentett, amelynek jelentős részét (66%) a törések okozták (4). Az osteoporosis erősen aluldiagnosztizált betegség, az igen gyakori csigolyatöréseknek becslések szerint csupán egyharmada kerül felismerésre (5). Arra is vannak irodalmi adatok, hogy az OP-s törésen már átesett és magas törési rizikóval rendelkező betegek közel 80%-a nem részesül antiporotikus terápiában, sőt, még csak diagnosztizálásra sem kerül (6).

Ismert tény, hogy a világ népessége rapidan öregszik. A 2010-es népességi adatokat elemezve úgy becsülték, hogy 158 millió ember tartozott a magas törési rizikóval rendelkezők csoportjába. A demográfiai adatok változásait vizsgálva ennek a számnak a duplája várható 2040-ben (7).

A jellemzően az osteoporosis talaján kialakult törések a csípőtáji-, csigolya-, distalis alkar-, és proximalis felkartörések, amelyek közül a csípőtáji- és a csigolyatörések emelik jelentősen a mortalitást. A 2010-es évben 3,5 millió törés került feljegyzésre az Európai Unióban: ebből 610 ezer volt csípőtörés, 520 ezer csigolyatörés, 560 ezer alkartörés és 1,8 millió egyéb törés (pl.: medence, borda, sternum, fibula). Az összes törés kétharmadát a női populáció szenvedte el. Ez a 3,5 milliós törési szám 2025-re feltehetően 4,5 millióra fog emelkedni a demográfiai adatok várható változásai alapján (8).

A csípőtáji törés rendelkezik a legmagasabb morbiditási mutatókkal. A törést megelőzően önállóan élő betegek fele a törést követően folyamatos ellátásra fog szorulni. Évi 79 ezer csípőtörést regisztráltak 2010-ben Angliában, aminek a költsége 3,5 milliárd font volt, ami 2025-re valószínűleg 5,5 milliárdra fog növekedni (4). Világszerte a csípőtörések számában közel 25%-os emelkedést találtak 1990 és 2000 között. A törések száma mindkét nem esetén a 75-79 év közötti korcsoportban tetőzött, míg az egyéb törések száma az 50-59 év közöttiek esetében volt a legmagasabb, majd a korrallal valamelyest csökkent (9). Jelenlegi becslések szerint a csípőtáji törések incidenciája 2050-re férfiak esetén 310%-kal, nők esetén 240%-kal fog növekedni az 1990-ben tapasztalt incidenciához képest (10).

A betegek 5-10%-ánál az első csípőtörést újabb követi; az új törések 23%-a a törés utáni első évben, 70%-a a törést követő 5 éven belül fog bekövetkezni (11). A csípőtörés egyértelmű összefüggést mutat a krónikus fájdalommal, a csökkent mobilitással, és az önellátás képességének folyamatos csökkenésével (12). A csípőtörés következményeiről riasztó számadatok állnak rendelkezésünkre. A törést követő első évben a mortalitás eléri a 20-24%-ot, de az emelkedett halálozási kockázat 10 éven át is perzisztálhat (13). A mortalitási és morbiditási mutatók is kétszer olyan magasak férfiakban, mint nőkben (14). A betegek 40%-a a törést követően önállóan járásképtelen lesz, s ez a szám újabb egy év elteltével 60%-ra emelkedik (15). Önellátásra képtelenné válik a törésen átesettek 33%-a az első évben (13). Az úgynevezett sentinel törések fontosságára utal, hogy a csípőtörést szenvedettek több, mint 55%-ának volt megelőző csigolyatörése (16).

A csigolyatörések adatait elemző EVOS vizsgálat szerint Európában az 50-79 év közötti korosztály törési prevalenciája 12% körül mozog, és a korrallal mindkét nemben nő (17). Nőknél

60 év alatt 3%, 70 év felett 19%; míg férfiak esetében 7,5% és 20%. Ezek a számok ugyanakkor alábecsültek lehetnek tekintettel arra, hogy sok csigolyatörés aszimptomatikus, úgynevezett morfometriás törés, így nem kerülnek diagnosztizálásra (4). A csigolyatörés gyakoriságát jól mutatja az a tanulmány, amely szerint minden 22 másodpercben történik egy vertebrális törés a világban (9).

Több vizsgálat is alátámasztotta, hogy a csigolyatörés növeli az egyéb törések kockázatát is. A vertebrális törésen átesett betegek megnövekedett eséllyel szenvednek el újabb törést. A következő törés relatív rizikója férfiak estén 6,5-szeres, nők esetén 2,5-szeres, és ezek többsége 2 éven belül bekövetkezik (18, 19). Ezek a törések az életminőség romlásához is vezetnek. Különböző kérdőívekkel vizsgálva azt találták, hogy a csigolyatörések számának növekedésével az életminőség arányosan csökken (4). A csigolyatörés nagyban befolyásolja a halálózást is, mivel 8-szorosára emeli az életkornak megfelelő mortalitási rizikót (19).

A GLOW vizsgálat alátámasztotta, hogy a magasvérnyomás, a szívbetegség, az asthma bronchiale, a COPD, az arthritis, a stroke, a gyulladáscélbetegségek, a Parkinson-kór, a sclerosis multiplex, az 1-es típusú diabetes mellitus mind emelik a törési kockázatot. Egy húszezer felnőttet vizsgáló német tanulmány azt találta, hogy az osteoporosisos betegek 95%-ának volt valamilyen komorbiditása (20).

A csontdenzitást negatívan befolyásoló kórképek közül egyik a psoriasis, illetve a szorosan hozzá kapcsolódó arthritis psoriatica, melyek pontos összefüggése az osteoporosisal még nem teljesen felderített terület (21).

A fentebb részletezett adatokból egyértelműen látható mennyire fontos az osteoporosis időben történő felismerése, és az adekvát terápia mihamarabbi indítása, hogy a súlyos következményekkel járó törések minél nagyobb hányadát megelőzhessük.

Ezzel összefüggésben a munkánk során két témakörben végeztünk vizsgálatokat:

1. A szoros kontroll mint új terápiás stratégia az osteoporosis kezelésében
2. Az arthritis psoriatica betegség-specifikus jellegzetességeinek összefüggése az osteoporosisal, törésekkel és az elesésekkel

3. A SZOROS KONTROLL MINT ÚJ TERÁPIÁS STRATÉGIA AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉSBEN

3.1. Irodalmi áttekintés

3.1.1. Osteoporosis definíciója, pathomechanizmusa, rizikófaktorok

Az osteoporosis a leggyakoribb metabolikus csontbetegség. Olyan progresszív, szisztémás kórkép, amely a csont mikroarchitektúrájának károsodását, az ásványianyagtartalom csökkenését, így a csont törékenysége és a törési rizikó növekedését okozza. A WHO definíciója szerint akkor beszélhetünk osteoporosistról, ha a csontsűrűség (BMD) értéke legalább 2,5 standard deviációval (SD) a fiatal női populáció átlaga alatt van, vagyis a T-score értéke egyenlő, vagy alacsonyabb, mint -2,5.

A csonttriturálás multifaktoriális kórkép, amelynek kialakulásában résztvesznek genetikai, környezeti és életmódbeli faktorok egyaránt. Alapjának a csontremodelling egyensúlyának a reszorpció irányába való eltolódását tekinthetjük. A csont átépülése (remodelling) egészen halálunkig zajlik, funkciója a keletkező mikrofrakturák kijavítása, a csontváz integritásának megőrzése és az ásványianyag homeosztázis fenntartása (22).

A remodelling a BMU-kban (Bone Multicellular Unit) zajlik; egy felnőtt csontvázban 1-2 millió ilyen aktív egység van egyidőben (23). A remodelling folyamatosan zajlik a szervezetben, és évente a csont körülbelül 10%-a kicserélődik ilyen módon. Az átépülés öt egymást követő és egymással átfedésben lévő folyamatból áll: aktiváció, reszorpció, átfordulási fázis, formáció és termináció (24).

Egy remodelling ciklus 120-200 nap alatt zajlik le és számos tényező befolyásolja, elsősorban a hormonhatások, a mechanikai terhelés és a mikro- vagy makrokárosodások. Ezeket elsősorban a szabályozó funkciót ellátó osteocyták észlelik. A csontsejtek 90-95%-át kitevő osteocyták a csontmátrixba ágyazódva dendritikus nyúlványaikkal komplex hálózatot alkotnak, így kapcsolódva egymáshoz és a csontfelszínen lévő osteoblastokhoz is. Mechanoszenzorként működve a remodelling indításában, szekrétaikkal pedig a szabályozásában van kiemelkedően fontos szerepük (25). Mechanikai terhelés vagy mikrosérülés hatására az osteocyták által szekretált, az osteoclastok és az osteoblastok működését egyaránt gátló faktorok termelése erősen visszaesik. Így csökken a SOST (sclerostin) és DKK-1 (Dickkopf Wnt Signaling Pathway Inhibitor 1) szintje, emiatt az osteoblastogenesis is feloldódik a gátlás alól, illetve olyan parakrin faktorok is felszabadulnak, amelyek a helyszínre vonzzák mind az osteoblast, mind az osteoclast prekurzorokat. A másik aktiváló jelzés a PTH (parathormon), ami az osteoblastokon és az osteoblast sejtvonal sejtjein található receptorához kötődve azok felszínén RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-beta ligand) termelést indukál, így serkentve a reszorpciót (24).

A reszorpció fázisa során a preosteoclastok a csontfelszínhez kötődnek, érett osteoclasttá differenciálódnak és protonokat pumpálva savas környezetet teremtenek a csontbontáshoz. A reszorpció fázisa 2 hetet vesz igénybe és az osteoclastok programozott halálával ér véget (24).

A formáció fázisa 4 hónapig tartó folyamat, amely során az osteoblast progenitorok a remodelling helyszínére érve differenciálódnak, és termelni kezdik fő szekrétumukat, az I-es típusú kollagént. Így létrejön az osteoid szövet, amibe a mineralizáció folyamata során hidroxipatit kristályok épülnek be.

Mikor ugyanannyi csontszövet felépült, mint amennyi lebomlott, a ciklus leáll. A termináló jelekről jelenleg még nagyon hiányos ismereteink vannak. Valószínű, hogy a sclerostin termelés újraindul, így az osteoblast differenciáció gátlódik (25).

A remodelling szabályozása összetett, amelyben számos szabályozó faktor vesz részt és jelentős negatív- és pozitív visszacsatolási körök is megfigyelhetők benne. A szabályozásban részt vesznek többek közt citokinek, növekedési faktorok, prosztaglandinok, a parathormon, a D-vitamin, növekedési hormonok, nemi hormonok, thyroid hormonok, és glükokortikoidok (24).

Az osteoclastok proliferációjának, differenciálódásának és működésének kulcsfontosságú jelátviteli útja a RANK/RANKL útvonal. A különféle sejtek által termelt M-CSF (Macrophage colony-stimulating factor) hatására az osteoclastok felületén a RANK expresszió nő, a RANKL a RANK-hoz kötődik, ami az NFATc1 (Nuclear Factor Of Activated T Cells 1) transzkripció faktoron keresztül osteoclast prekursor proliferációt, osteoclast differenciációt, aktivitást és túlélést serkent (24). RANKL-ot szekretálnak az érett osteoblastok, az osteoblast sejtvonal egyéb sejtjei, a periostealis sejtek, az osteocyták, de az adaptív és a veleszületett immunrendszer különböző sejtjei is (26).

A RANKL csapdareceptoraként ismert szolubilis molekula az OPG (osteoprotegerin), amely a RANKL-dal együtt a TNF-receptor szupercsaládba tartozik. Fő funkciója, hogy a RANKL-hoz kötődve megakadályozza a RANK-RANKL kapcsolódást, tehát gátolja a reszorpciót. Számos sejt termel OPG-t; többek között az osteoblastok, osteocyták, a szív-, máj-, vese-, és lép sejtjei is. Jelenlegi tanulmányok szerint a B-sejtek felelősek a csontvelőben történő OPG szekréció 64%-áért (27).

A RANK-nak a csontformációban is fontos szerepe van, mivel a Runx2 (Runt-related transcription factor 2) transzkripció faktor aktiválásán keresztül serkenti az osteoblastogenezist (26).

Az osteoblastogenesis fő szabályozója a Wnt / β -katenin útvonal. A Wnt bekötődik egy receptor-komplexhez, ami a Frizzled nevű receptorból, és egy koreceptorból, az LRP 5/6-ból (Lipoprotein Related Protein) áll. A bekötődés megakadályozza a citoplazmában lévő β -katenin lebontását, így az a sejtmagba transzlokálódva géntranszkripciót indít el, ami az osteoblastok proliferációjához és differenciálódásához vezet. A Wnt inhibitorai a DKK-1/2 és a SOST, amik a koreceptorhoz kötődve gátolják a Wnt bekötődését. Ezeket az inhibitorokat a termináció fázisa alatt az újonnan differenciálódott osteocyták termelik, ezzel leállítva a csontformáció folyamatát (24).

A PTH remodellinget befolyásoló hatása a hormon jelenlétének tartósságától függ. A hosszantartó hormonhatás a reszorpciót növeli, míg az intermittálva adott PTH csökkenti a SOST és DKK-1 szintet, és emeli a Wnt szintet, így az osteoblastogenesis serkentésén át a csontformációt segíti.

Ha ebben a szigorúan és összetetten szabályzott remodelling folyamatban megbomlik az egyensúly, és a reszorpció válik dominánssá, úgy csontvesztés, és végül osteoporosis alakul ki. Az osteoporosis lehet primer vagy szekunder, ha valamilyen más betegséghez társul. Számos olyan kórképről van tudomásunk, amelyek szisztémás csontvesztéssel, szekunder osteoporosisal járhatnak. A csonttrikulásban szenvedő nők 30%-ának és a férfiak 60%-ának van szekunder osteoporosisa (14). A primer, involutios osteoporosis két formáját ismerjük, amelyek kialakulásában jelentősen eltérő pathogenetikai tényezők játszanak szerepet. A primer osteoporosis két fő formája a postmenopausális és a szenilis osteoporosis, de ide tartozik a juvenilis és az idiopathiás férfi osteoporosis is.

A postmenopausában kialakuló csonttrikulás alapja az ösztrogén szint csökkenése, ennek révén az ösztrogén csontprotektív szerepének elvesztése. Ez a csontprotektív hatás az osteoclast differenciálódás és aktivitás csökkentésében, az osteoclast apoptózis fokozásában nyilvánul meg elsősorban. Az ösztrogének az osteoblast és az osteocyta túlélését segítik, serkentőleg hatnak az osteoblastok OPG termelésére. Az ösztrogén csökkent mennyisége esetén az IL-1, IL-6, TNF- α , M-CSF szint emelkedik, és nő az immunsejtek által termelt RANKL mennyisége (24).

A postmenopausális osteoporosis esetén főleg a trabeculáris csont érintett, aminek magasabb a turnover, így elsősorban a főleg trabeculáris állományt tartalmazó csontok, az alkar és a csigolyák törési rizikója nő meg (22).

A csontvesztés üteme nem egyenletes, a csökkenő ösztrogén szint rapidan csökkenő csonttömeget eredményez. Ez a csontvesztés a menopausa előtti egy évben már elkezdődik,

majd a menopausa után még átlagosan 3-5 évig tart. A menopausát követő időszakban a BMD csökkenés mértéke akár az évi 10%-ot is elérheti, majd ezt követően a csontvesztés üteme lassul, s végül eléri a szenilis osteoporosisban tapasztalható mértéket (28).

A szenilis OP a 75 év feletti nők és férfiak betegsége. Kialakulásában több mechanizmus vesz részt. A korral növekvő oxidatív stressz antagonizálja a Wnt szignál útvonalat, ezáltal gátolja a csontformációt; az IGF-1 (Insulin-like growth factor 1) szint csökkenése gátolja az osteoblast funkciókat. Tovább fokozza a csontvesztést az alacsony ösztrogén szint (mindkét nemből); a krónikus D-vitamin hiány, ami szekunder hyperparathyreosishoz vezet (23). A szenilis OP kialakulásában fontos szereppel bír a csontvelői stromális sejtek (BMSCs) számbeli és funkcionális csökkenése. A BMSC sejtek három irányban differenciálódhatnak: osteoblast, adipocytá vagy chondrocyta alakulhat ki belőlük. Idős korban a differenciálódás eltolódik az adipocyták irányába, az osteoblastok száma pedig csökken (29). A trabeculáris és a corticális csontállomány egyaránt érintett és megnő a csípőtáji törések gyakorisága is.

A szekunder OP kialakulását számos kórkép és állapot okozhatja. Közük számos gyógyszer (szteroid, antiepileptikum), endokrin betegségek (hyperparathyreosis, thyreotoxicosis, diabetes mellitus, Cushing-szindróma), gastrointestinális betegségek (malabsorptio, gyulladásos bélbetegségek), hematológiai kórképek (leukaemia, myeloma multiplex), neurológiai eltérések (Parkinson-kór, sclerosis multiplex, epilepszia), autoimmun betegségek (rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica, szisztémás lupus erythematosus), és sok egyéb más faktor is (AIDS, végstádiumú veseelégtelenség, COPD, stb.) közrejátszhat (22).

A leggyakoribb a glükokortikoid indukálta osteoporosis, melyben a fiziológiás koncentrációt meghaladó glükokortikoid szint gátolja az osteoblast differenciálódást és funkciót, ugyanakkor a RANKL és RANK expresszió növelésén át serkentően hat az osteoclastokra (24). A glükokortikoidok emellett csökkentik a kalcium reabszorpciót a bélből, növelik a vese kalcium kiválasztását, és negatívan befolyásolják az ösztrogén termelését (23). Mindezekon túlmenően a glükokortikoid kezelés funkcionális D₃-vitamin hiányt is okoz a D vitamin-receptor expresszió csökkentésével (30). Az orálisan szedett glükokortikoidok gyors csontvesztést indukálnak, és a törési rizikót dóziszfüggően 3-6 hónapon belül megemelik. A törési kockázat gyors emelkedése egy idő után lelassul, a glükokortikoid terápia abbahagyása után pedig csökkenni kezd (31).

A pajzsmirigy hormon tartósan magas szintje, a thyreotoxicosis szintén szekunder OP-t okoz, mivel egyszerre jár megnövekedett csontformációval és megnövekedett

csontbontással. Ugyanakkor gyorsítja a turnover-t, ezáltal csökken a remodelling ciklusok ideje, a coupling felbomlik, túlsúlyba kerül a reszorpciós aktivitás, mely akár évi 10%-os csontvesztéshez is vezethet (24).

Gyakoriságuk miatt fontos kiemelni még a gyulladással járó autoimmun kórképek csonttritkulást előidéző mivoltát, ezekkel részletesebben a későbbiekben foglalkozunk.

3.1.2. Osteoporosis rizikófaktorai, törési rizikófaktorok

Az osteoporosis kialakulására számos betegség és állapot hajlamosít. Ide tartozik a női nem, az idős kor, a fehér rassz, az alacsony BMI (body mass index), a családban előforduló osteoporosis, az alacsony kalcium bevitel, a korai menopausa, a kifejezett alkoholfogyasztás (több, mint 3 egység/nap), a dohányzás, az immobilitás. Bizonyos betegségek szintén elősegíthetik az osteoporosis kialakulását. Ilyenek a hypogonadismus, hypercorticismus, hyper- és hypothyreosis, renális hypercalciuria, veseelégtelenség, malabszorpció, diabetes mellitus, daganatok (myeloma multiplex), immunbetegségek (pl.: RA, SPA, DM/PM), de bizonyos gyógyszerek szedése (szteroid, antikoaguláns, antiösztrogén/antiandrogén, glitazon, protonpumpa-gátló) szintén vezethet osteoporosishoz (32).

Az osteoporosis rizikótényezői részben átfednek a törés rizikótényezőivel, a közös faktorok közé az előrehaladott életkor és az immobilitás tartoznak. Ezekon kívül törésre hajlamosít a megelőző törés, családi anamnézisben szereplő csípőtáji törés, az alacsony BMD, a magas reszorpciós marker szint, a gyakori elesések, az egyensúlyzavar, a látászavar, elesésre hajlamosító környezet, a dementia, bizonyos gyógyszerek szedése (szedatívumok, antidepresszánsok, neuroleptikumok, orthostasist okozó szerek), valamint a hosszú combnyak (32, 33).

A törési rizikó számszerűsített becslésének jelentősége

Az elmúlt évtizedben egyre nyilvánvalóbbá vált, hogy a kis energiájú törések bekövetkeztéért egyéb, BMD-n kívüli tényezők is felelősek. A törések közel fele nem osteoporosisos betegen következik be. Ez a felismerés vezetett a klinikai kockázatbecslés kifejlesztéséhez, ami lehetővé teszi a kezelésre szoruló betegek pontosabb kiválasztását.

Az IOF (International Osteoporosis Foundation) és az ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) 2019-ben közzétett ajánlása szerint a kezelésre szoruló betegek kiválasztásának alapvető szempontja a törési rizikó

nagysága. A törési rizikó becslésére számos eszköz használatos, de a leginkább elterjedt a FRAX (Fracture Assessment Tool), amelyet internetes elérhetősége is népszerűvé tett (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>). A FRAX 2008-ban bevezetett alapváltozata tizenegy klinikai rizikófaktor figyelembevételével, a femurnyakon mért BMD ismeretében vagy anélkül határozza meg a major osteoporotikus törések (csípő, csigolya, alkar, felkar) 10 éves kumulatív rizikóját országspecifikus módon (1). Alapvető elv, hogy a kis erőbehatásra bekövetkezett törést elszenvedett beteg magas rizikójúnak tekintendő, ezért ez esetben gyógyszeres terápia további mérlegelés nélkül elindítandó. A törést még el nem szenvedett betegek közül a gyógyszeres terápiát igénylő betegek kiválasztása a FRAX alkalmazásával kell, hogy történjen. A törési kockázatot a következő tényezők segítségével számítja ki: kor, nem, megelőző porotikus törés, BMI, szülői csípőtörés, szteroid szedés, femurnyakon vagy csípőn mért BMD, dohányzás, RA, szekunder osteoporosis, több mint 3 egység/nap alkoholfogyasztás.

Specifikus antiporotikus kezelést alapvetően azok a betegek igényelnek, akiknek a kalkulált törési rizikója az úgynevezett intervenciós küszöb fölé esik. Hazánkban fix intervenciós küszöböt alkalmazunk, amit költséghatékonysági okokból kifolyólag a csípőtáji törési rizikó esetén 3%-nál, az egyéb major törések (csigolya, csukló, felkar) esetén 20%-nál húztak meg (39).

A FRAX nagy előnye, hogy csontdenzitás mérés nélkül is használható, ez különösen olyan országokban hasznos, ahol csak korlátozottan, vagy egyáltalán nem áll rendelkezésre DEXA vizsgálat (8). Azt is tudnunk kell, hogy a FRAX eredeti verziója számos olyan faktort nem vesz figyelembe, amelyek szintén befolyásolhatják a törési rizikót. Például az első felismert sentinel törést követően a következő törés rizikója kb. 2 évig kiemelkedően magas („imminens rizikó”), majd az idő előrehaladtával fokozatosan csökken. Ennek megfelelően ma már több ilyen tényezőre is kifejlesztettek korrekciós lehetőséget. Lehetőség van kiszámított törési rizikó korrekciójára a következők figyelembevételével: szteroid dózis (40), a lumbális gerinc BMD (41), a trabekuláris csont score (TBS) (42), a combnyak hosszúsága (43), az elesési anamnézis (44), az immigrációs státusz (45), a II. típusú diabetes mellitus (46), és a törés frissessége (47).

Általános megállapítás, hogy a törésen még át nem esett 65 év feletti nők és 75 év feletti férfiak esetén rutinszerűen kellene törési rizikóbecslést végezni, kivéve ahol az antiporotikus terápia nem jön szóba, mert a várható élettartam olyan rövid, hogy nem lenne költséghatékony a terápia, vagy ha olyan komorbiditások állnak fenn, melyek kizárják a gyógyszeres terápiát (1).

3.1.3. Az osteoporosis kezeléséről röviden

Az antiporotikus terápia elsődleges célja a törések megelőzése, ezzel a fizikai funkció fenntartása, amit a csontdenzitás növelésén, és az elesési kockázat csökkentésén keresztül lehet elérni (22). A mértékadó nemzetközi ajánlások szerint az ajánlott napi kalcium bevitel 18-70 év közötti férfiak és 19-50 év közötti nők esetén 1000 mg, 71 évnél idősebb férfiak és 51 évnél idősebb nők esetén 1200 mg. Az elérendő kívánatos 25-OH-D₃-vitamin szint minden betegnél 75 nmol/l, ehhez az ajánlott napi D₃-vitamin bevitel 800-2000 NE közötti érték (48).

A magas törési rizikójú betegek kezelésére mindezekon túlmenően specifikus antiporotikus szereket használunk. A terápia indítása a jelenlegi társadalombiztosítási finanszírozási protokoll szerint indokolt, ha volt megelőző törés, a T-score $\leq -2,5$, vagy ha a T-score értéke -1 és $-2,5$ közé esik, de magas a törési rizikó (FRAX-csípő törés $\geq 3\%/10$ év, és/vagy FRAX-major törés $\geq 20\%/10$ év) (28).

Az antiporotikus szereket hatásmechanizmusuk alapján alapvetően több csoportba oszthatjuk. Az antireszorptív szerek közé a biszfoszfonátok, a denosumab és a SERM-ek; a formációt fokozó szerek közé pedig a teriparatid, az abaloparatid és a romoszozumab tartozik.

A biszfoszfonátok a specifikus antiporotikus szerek legrégebbi képviselői. Jelenleg is hatékonyságuk és olcsóságuk miatt a legtöbb országban az első vonalban adandó szerek közé tartoznak. A második-harmadik generációs amino-biszfoszfonátok (rizedronát, alendronát, ibandronát, zoledronát) az osteoclast mevalonát útvonalát gátolják a farnezil-pirofoszfát-szintetáz működésének blokkolásával, így a fehérje preniláció gátlásával. Ilyen módon a citoskeleton fenntartását és az alapvető sejtfunkciókat teszik lehetetlenné, míg végül a sejt apoptózis révén elhal. A biszfoszfonátok jellegzetes tulajdonsága, hogy rendkívül stabilan kötődnek a hidroxapatit kristályhoz, ezért lebomlásuk csak a csontrendszer teljes átépülése révén történhet meg, ami nagyjából 10 év (51).

A legelterjedtebben alkalmazott szer az alendronát, mely a korábban csigolyatest törést elszenvedett nők körében az új csigolyatest törések és a csípőtáji törések számát 3 év alatt 50%-kal, a csípőtáji törések rizikóját pedig 66%-kal csökkentette (52, 53).

A rizedronát a klinikai vizsgálatok metaanalízise szerint 39%-kal csökkentette a csigolyakompressziók relatív rizikóját és 22%-kal redukálta a nonvertebrális és 27%-kal a combnyaktörések előfordulását (54).

Az ibandronátot naponta per os alkalmazva 62%-os vertebrális törési rizikó csökkenést értek el 3 év után egy tanulmányban, illetve szignifikáns BMD növekedést tapasztaltak lumbális gerincen és csípőn is (55). A MOBILE Study a naponta és a havonta egyszer alkalmazott per os ibandronát hatásait hasonlította össze, és eredményeik szerint a havonta egyszer adott 150 mg-os dózis BMD növelő hatása (4,9%) felülmúlta a naponta adott 2,5 mg-os dózisét (3,9%) (56).

Az évi egy alkalommal alkalmazott intravénás zoledronát a három éves követés alatt 70%-kal csökkentette a vertebrális-, 40%-kal a csípőtáji törések és 25%-kal a nem-vertebrális csonttörések létrejöttének esélyét. A csípőtáji törést elszenvedett betegekben 35%-kal csökkentette a csonttörés általános kockázatát, ezen belül a csigolyatörését 46%-kal, a non-vertebrális törését 27%-kal, illetve a mortalitást 28%-kal (57, 58).

A SERM-ek közé tartozó raloxifen postmenopausális nők esetén használható, mely ösztrogén agonista hatást fejt ki a csontszöveten és antagonistaként hat a reproduktív szerveken (59). Az FDA (Food and Drug Administration) engedélyezte mind prevenció, mind kezelés céljaira, különösen az emlőcarcinoma veszélyének kitett populáció esetén, ahol csökkenti az invazív emlőcarcinoma előfordulási gyakoriságát. A raloxifen 30-40%-kal csökkenti a vertebrális törések gyakoriságát, de nem befolyásolja a nonvertebrális törések előfordulását (60). A SERM-ek komolyan veendő mellékhatása a mélyvénás thrombosis, illetve a hőhullámok kiváltása postmenopausális nőknél. Kedvezőtlen kockázat/előny aránya miatt alkalmazása napjainkban háttérbe szorult (59).

Az intakt uterusú rendelkező nők kombinált (ösztrogén-progeszteron) kezelést igényelhetnek az endometrium hypertrophia megelőzése céljából, míg a hysterectomizált nőbetegek ösztrogén monoterápiát kaphatnak. Az egyik legnagyobb beteganyagban végzett WHI (Women's Health Initiative) tanulmány azt mutatta, hogy az orális kombinált HRT (hormone replacement therapy) 5 év alatt 34%-kal csökkentette a klinikai csigolyatörések és csípőtáji törések, és 23%-kal az egyéb törések incidenciáját (61).

A HRT potenciális mellékhatásai közé tartoznak az epeúti betegségek, az emlőrák (ez csak kombinált terápia esetén igazolódott, az ösztrogén monoterápia esetén nem), az endometrium hyperplasia/carcinoma (ösztrogén monoterápia esetén). Az eredeti WHI studyban emelkedett myocardialis infarktus, mélyvénás thrombosis, pulmonális embólia és stroke rizikót találtak a kombinált terápiát kapó nők között, de az ezt követő elemzések ezt csak azok esetén igazolták, akiknél a HRT kezelést több, mint 10 évvel a menopausa után kezdték el (62). Mindezeket figyelembe véve a HRT alkalmazása azoknak a magas törési rizikójú betegeknek

ajánlott, akik 60 év alattiak, vagy kevesebb, mint 10 év telt el a menopausa óta, és vasomotoros/klimakterikus panaszai is vannak, valamint nem kaphatnak biszfoszfonátot és denosumabot (48).

A denosumab az első antireszorptív hatású biológiai terápia, amelyet az osteoporosis kezelésére alkalmazhatunk. Olyan monoklonális RANKL elleni antitestről van szó, amely nagyban szupresszálja a csont-turnover markereket, folyamatosan emeli a BMD-t, és csökkenti a törési rizikót. Direkt módon gátolja az osteoclast formációt, az osteoclast funkciót és fokozza az érett osteoclastok apoptózisát. Három éves alkalmazás után a vertebrális törések incidenciáját 68%-kal, a csípőtörések incidenciáját 40%-kal, a nonvertebrális törések incidenciáját pedig 20%-kal csökkenti. Ez a törési incidencia csökkenés a terápia hosszával folyamatosan nő minden törés tekintetében (65).

Adható magas törési rizikóval rendelkező postmenopausális osteoporosisban szenvedő nőknek, de hormoneprivációs terápia által okozott osteoporosisban is (59).

Időről-időre felmerül, hogy mint antireszorptív szer, okozhat állkapocs nekrozist, illetve atípusos femurtörést. A real world adatok szerint mindkét mellékhatás extrém ritkán fordul elő. Állcsont nekrozist elsősorban csontáttétek kezelésekor, az osteoporosisban adott dózist tizenkétszeresen meghaladó dózisok mellett írták le; de osteoporosisos betegekben alig gyakoribb, mint az átlag populációban. Hasonlóan ritkán fordulhat elő atípusos femurtörés is, olyannyira hogy a pivotális FREEDOM vizsgálatban egyik mellékhatás sem fordult elő és későbbi vizsgálatokban is extrém ritkaságnak bizonyult (49, 66).

A denosumab az egyetlen antiporotikum, amely súlyos veseelégtelenségben is adható, mivel csupán minimális a vesén keresztül való filtrációja. Adása után megjelenhetnek allergiás reakciók, úgy, mint az angioedema, erythema multiforme, dermatitis, urticaria (48).

A denosumab a biszfoszfonátokkal ellentétben nem tárolódik a csontban, így abbahagyása után ajánlott a biszfoszfonátok adása, hogy megelőzzük a megnövekedő csontturnovert és a csökkenő BMD-t. Ajánlások szerint 5 év után megfontolandó a terápia folytatása, és maximum 10 évig alkalmazható magas törési rizikó esetén (49).

Az anabolikus hatású szerek legfontosabb képviselője a teriparatid, egy humán rekombináns parathomon analóg. Az intermittáló PTH adása mellett az osteoblastok száma és aktivitása nő, miközben apoptózisuk csökken, ami a csonttömeg fokozódásához vezet (59). Az FPT (Fracture Prevention Trial) vizsgálat adatai szerint a teriparatid a már prevalens csigolyatörésekkel rendelkező betegekben az új vertebrális törések rizikóját 2 év alatt 85%-kal, az újonnan bekövetkező nonvertebrális törések rizikóját pedig 53%-kal csökkentette (67). A

naponta subcutan adandó teriparatid kezelés a legerőteljesebb csonttömeg növelő szerek közé tartozik, viszont adása meglehetősen költséges, ezért kifejezetten magas törési rizikójú betegeknek ajánlott (28). Legfeljebb 2 éven át adható, és adása nem ismételt. Magas rizikójú betegekben legújabbban megfontolást követően 2 év után is folytatható a terápia (68).

Magas dózisú tereparatiddal kezelt patkányokon az osteosarcoma kialakulásának kockázata emelkedett, így az olyan betegekben, akiknél eleve emelkedett az osteosarcoma kialakulásának kockázata (Paget-kór, megmagyarázhatatlan emelkedett alkalikus-foszfátáz szint, csont metastasis, csontvázat is érő sugárzás az anamnézisben), a teriparatid alkalmazása kontraindikált (68).

A teriparatid kezelés korlátozott ideig (24 hónapig) adható, ezért a kezelés befejezését követően antireszorptív szert ajánlott beállítanunk az elért BMD nyereség megőrzése céljából (48).

Az abaloparatid a humán PTH-related protein szintetikus peptidanalógja. A hatásmechanizmusát tekintve hasonló a teriparatidhoz, és tekintve, hogy az alkalmazásakor fokozódó csontformációt átlagosan 24 hónap múlva követi a reszorpció hasonló mértékű fokozódása, a teriparatidhoz hasonlóan maximum 2 évig használható (49). Több vizsgálat adatai szerint a teriparatidnál erősebb anabolikus hatással rendelkezik és költséghatékonyabb is (69).

Postmenopausális nők 18 hónapos kezelése során 86%-os csigolya, és 43%-os egyéb törési gyakoriság csökkenést értek el abaloparatiddal, míg teriparatiddal 80%-os csigolya és 30%-os egyéb törési gyakorisági csökkenést tapasztaltak (24).

Emelkedett osteosarcoma rizikó esetén alkalmazása kerülendő, illetve vesekő esetén elővigyázatosan alkalmazható (48).

Az alapvetően anabolikus hatású romosozumab egy humán IgG2 típusú monoklonális antitest, ami a sclerostinhoz kötődve gátolja annak hatását. A Wnt/ β -katenin rendszer a gátlás alól felszabadul, ami csontformációhoz és csökkent reszorpcióhoz vezet (70).

A romosozumab kezelést egy jelentős kezdeti csontformáció emelkedés követi, majd egy elnyújtottabb reszorpció csökkenés. Vizsgálatok során subcutan romosozumabbal a teriparatidhoz és alendronáthoz képest szignifikánsan nagyobb BMD nyereséget értek el. A romosozumab hatásait vizsgáló kutatások közül a legnagyobb esetszámú a FRAME-tanulmány volt, ahol azt találták, hogy 1 év kezelés után a BMD a lumbális gerincen 13,3%-kal, a csípőn pedig 6,9%-kal növekedett. A vertebrális törések rizikója 73%-kal csökkent a placebo csoporthoz képest, az egyéb törések száma pedig 36%-kal (70).

Az ARCH-vizsgálatban alendronáttal folytatott egy éves romosozumab kezelést hasonlítottak össze alendronát kezeléssel. 24 hónap alatt a vertebrális törések kumulatív incidenciája 48%-kal volt alacsonyabb a romosozumab-alendronát csoportban, mint az alendronát csoportban. Egy év után a romosozumabbal kezelt betegek BMD nyeresége a lumbális gerincen 13,7% volt, míg az alendronátot kapó betegeké 5% volt (71).

A romosozumab hatását denosumabbal összehasonlító tanulmány is napvilágot látott, melyben azt találták, hogy 12 hónapos kezelést követően a romosozumab csoportban a lumbális gerincen 12,5%-os, a femurnyakon 5,5%-os BMD emelkedés alakult ki, szemben a denosumab csoportban talált 7,2% és 2,6%-os BMD emelkedéssel (72).

Jelenleg romosozumab a magas törési rizikóval rendelkező osteoporosisos postmenopausális nők és férfiak kezelésében használható. A terápia abbahagyását ez esetben is BMD csökkenése követi, emiatt megfontolandó az antireszorptív szerek alkalmazása romosozumab adása után (48).

A romosozumab alkalmazása egy éven át, havonta adandó subcutan injekció formájában történik. Igen ritka mellékhatása az állcsontnekrozis és az atípusos femurtörés. Emelheti a myocardialis infarktusz, stroke, cardiovascularis események esélyét, ezért nem ajánlott olyan betegeknek, akiknél nemkívánatos cardiovascularis esemény vagy stroke történt a kezelést megelőző egy évben. Okozhat hypocalcaemiát, és előfordulhatnak allergiás reakciók is (48).

A jövőben van esély egyéb, egyelőre még széles körben nem elérhető terápiák (bloszumab, odanacatib, lasofoxifen) piacra kerülésére, és ezekkel kapcsolatos vizsgálatok tömege van folyamatban jelenleg is.

3.1.4. A terápiás fegyelem jelentősége

Az osteoporosis kezelésében egyre több hatékony szerrel rendelkezünk, de a terápia hatékonyságát az is alapvetően befolyásolja, hogy a betegek tartósan az előírásnak megfelelően alkalmazzák-e a gyógyszert. Az osteoporosisos betegek terápiás fegyelme (adherenciája) a legalacsonyabbak közé tartozik, mivel összességében a betegek fele szedi előírás szerint az antiporotikumokat, és 47% hagyja abba a terápiát 6 hónapon belül. Az adherencia csökkenése a kezelés hatástalanságához vezet, növeli az egészségügyi kiadásokat, a morbiditást és a mortalitást is (49).

Az adherenciát két tényező befolyásolja. Az egyik a compliance, amelyet azzal jellemeznek, hogy megadott idő alatt az előírt dózis mekkora százalékát veszi be a beteg. Ennek leggyakoribb jellemzőjeként az MPR-t (Medication Possession Ratio) használják, ami megmutatja, hogy a beteg a kiírt gyógyszerek mekkora hányadát váltotta ki. A másik a perzisztencia, ami azt jelzi, hogy a beteg milyen hosszú ideig szedi a gyógyszert folyamatosan (a compliance-től függetlenül). Ezek a tényezők együttesen és külön-külön is jelentősen befolyásolják az antiporotikus kezelések hatékonyságát.

Az osteoporosisos betegek a vényre felírt biszfoszfonátok 20%-át ki sem váltják, és a betegek több mint 50%-a nem követi hosszútávon a terápiás utasításokat. Egy közel 60 ezres betegszámú vizsgálat azt találta, hogy kevesebb, mint 25%-uknak volt megfelelő a compliance-e 1 évvel az antiporotikum felírása után (75).

Egy Angliában végzett nagy esetszámú tanulmány során a perzisztencia az időben előrehaladva folyamatosan csökkent: ebben a vizsgálatban a terápia kezdete után 6 hónappal 56% volt, míg 24 hónap után 31%, 5 év után pedig csupán 13%. A perzisztenciát az alkalmazott antiporotikumokra vetítve is vizsgálták: 24 hónap után a denosumabot kapó betegek 50%-a, a per os biszfoszfonátot szedő betegek 19%-a, a parenterális biszfoszfonátot alkalmazó betegek 15%-a folytatta a terápiát. Összesítve úgy találták, hogy a perzisztencia a teriparatid esetén volt a legalacsonyabb, és a denosumab esetén a legkedvezőbb (76).

A compliance szignifikánsan befolyásolja a BMD-t és a törési gyakoriságot is. Weycker és munkatársai az MPR alapján kvintilisekbe osztották a biszfoszfonátot szedő betegeket és azt találták, hogy a legalsó kvintilistől a legfelsőig haladva a teljes csípő BMD százalékos változása (3 év követés után) -0,8%; +0,7%; +2,1%; +2,1%; +2,9% volt (77). Egy másik tanulmány úgy találta, hogy a 66% alatti compliance esetén a betegek 2,8%-os, míg afelet 3,8%-os BMD nyereséget értek el egy év alatt. Azt is leírták, hogy a rossz compliance-szel rendelkező betegeknek több volt a komorbiditása, magasabb volt az egészségügyi költségük, és már a terápia kezdetén nagyobb törési rizikóval rendelkeztek, mint a terápiakövető betegek (78) Eastell és munkatársai a bevett biszfoszfonát dózisok száma és az L gerinc BMD változások között szignifikáns összefüggést mutattak ki egy év követési idő alatt (79). Csak férfi betegeket vizsgáló tanulmány is megjelent, 1 év terápia utána a betegek 52,3%-ának volt megfelelő a compliance (MPR>80%), 2 év után már csak 37,5%-nak. Úgy találták, hogy jobb terápiás fegyelmet mutattak azok, akiknél a terápia kezdetekor DEXA vizsgálatot végeztek, illetve akik reumatoid arthritisben is szenvedtek (80). Brit regiszter adatok szerint a megfelelő compliance-ű betegeknek 16%-kal volt alacsonyabb a törési rizikójuk egy biszfoszfonátokat

vizsgáló tanulmányban (75). Egy kifejezetten nagy, antiporotikus terápiát kezdő beteganyagban (685 505 betegen) végzett retrospektív vizsgálat adatai szerint a nonadherens betegeknek 7 éves követési idő alatt 20%-kal nagyobb esélyük volt bármilyen törést elszenvedni, és orvosi költségeik is 13%-kal magasabbak voltak, mint az adherens betegeké (81). Egy holland tanulmány is ezt támasztotta alá, 26%-os törési kockázat csökkenést találtak azoknál, akik egy évig perzisztáltak biszfoszfonát terápián, és 32%-os kockázat csökkenést írtak le 2 év után. A megfelelő perzisztenciájú betegek szignifikánsan kevesebbszer szorultak kórházi kezelésre, és szignifikánsan alacsonyabb egészségügyi költségeik voltak (82)

A nem megfelelő terápiás fegyelem hátterében több tényező állhat, ilyen a mellékhatásoktól való félelem, a gyógyszerek költsége, az elégtelen orvos-beteg kapcsolat, az adott betegség következményeinek és a kezelés szükségességének alábecslése, a betegek kizárása a terápiás döntéshozatalból, illetve a kezelés követésének hiánya. Sok osteoporosisos beteg nincs tisztában a törések kockázatával és következményeivel, és alábecsüli a BMD mérés által kimutatott csontvesztés mértékét, ezért a betegdukáció kritikus fontosságú, csak úgy, mint a rendszeres követés, különösen azoknál a betegeknél, akiknél nagyobb a nonadherencia esélye (83).

3.2. Célkitűzések

Vizsgálatunk során az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

1. A szoros kontroll alatt álló (3 havonta szakrendelésen megjelenő, BTM szint követése alapján kezelt) betegek és a kontroll kezelési csoport (rutinszerűen, csontmarker szint monitorozás nélkül, évente kontrollált betegek) között van-e különbség a kezelés hatékonysága tekintetében?
2. A követési idő alatt a szakorvos által elrendelt gyógyszerváltások során milyen gyakran volt azonos hatásmechanizmusú szerek közti váltás, és milyen gyakran más hatásmechanizmusú szerre való váltás?
3. A szoros kontroll elvének alkalmazása befolyásolta-e a betegek terápiás fegyelmeztetését?

3.3. Betegek és módszerek

Saját kezdeményezésű tudományos célú követéses vizsgálatunkat a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Reumatológiai és Immunológiai Klinika Kenézy Gyula Campus reumatológiai szakrendelésén gondozott 224 beteg részvételével végeztük.

Azokat a betegeket választottuk be a vizsgálatba, akik primer osteoporosisal újonnan kerültek gondozásba, életkoruk 40-95 év közti, valamint aláírták a beleegyező nyilatkozatot.

Nem vehettek részt a vizsgálatban azok a betegek, akiknek malignus daganat szerepelt a kórelőzményében, vagy más, a csontdenzitást befolyásoló betegségük volt (rheumatoid arthritis, hyperthyreosis, hypothyreosis, veseelégtelenség, malabsorptios szindróma, primer hyperparathyreosis, alkoholizmus); illetve egyéb, csontmetabolizmust befolyásoló gyógyszeres terápiában részesültek hosszú távon (szteroidok, tiazidok, protonpumpagátlók, pajzsmirigyhormonok, antikoagulánsok, antiepileptikumok, glitazonok).

A vizsgálati kritériumoknak megfelelő betegek esetében részletes anamnézis felvételt végeztünk, mely során rögzítésre került az életkor, a nem, a BMI, a fontosabb komorbiditások, mint az ischaemiás szívbetegség, hypertonia, diabetes mellitus, hypercholesterinaemia stb.; illetve feljegyeztük az anamnesztikus osteoporotikus törések számát. Az adatfelvételt fizikális vizsgálat követte. Végül laborvizsgálat történt, különös tekintettel a csontmetabolizmus paramétereire: kalcium, alkalikus-foszfátáz, osteokalcin (OC), CTX-I, TSH és parathormon. Az OC, CTX-I és PTH szintek mérése reggeli, éhgyomorra vett vérmintából történtek, és elektrokemilumineszcenciás immunkémiai vizsgálati eljárás (ECLIA) segítségével határozták meg őket. Az inter-assay variációs koefficiens a PTH esetén <7% (normál érték 0,127 pmol/L-530 pmol/L), az OC esetén <4% (normál tartomány 0,5 µg/L-300 µg/L), a CTX esetén <7% (normál érték 0,010 µg/L-6 µg/L) volt. Az így kapott BTM szinteket akkor tekintettük normálnak, ha beleestek a kornak és nemnek megfelelő normál tartományba.

Végül minden gondozásba vett betegnél elvégzésre került az AP irányú DEXA vizsgálat a bal femurnyakon és a lumbális gerinc L. I.-L.IV. szakaszán. Alapterápiaként legalább 1000 NE D₃-vitamint és 800 mg kalciumot kapott minden beteg, a specifikus antiporotikus terápiáról pedig a kezelőorvos önállóan döntött a vizsgálat idején érvényes szakmai irányelvek alapján.

A vizsgálat résztvevőit random módon osztottuk az alábbi két csoportba:

Szoros kontroll csoport

A csoport betegei 3 havonta találkoztak kezelőorvosukkal a szakrendelésen. Minden alkalommal ellenőrizték a BTM szinteket, kikérdezték őket a gyógyszereszedési szokásaikról, és emlékeztették őket a terápia pontos követésének fontosságára.

A második alkalomtól kezdődően a kezelőorvos a laboreredmények alapján az alábbi lehetőségekkel élhetett:

- 1) Ha a PTH és a CTX-1 értékek a normál tartományba estek vagy csökkentek a kezdeti szinthez képest, akkor a terápia változtatása nélkül előjegyezhetette a beteget a következő kontrollra 3 hónap múlva
- 2) Amennyiben a marker szintek bármelyike emelkedést mutatott a kezdeti értékekhez képest, úgy a kezelőorvos:
 - a) újra emlékeztethette a beteget a terápiás utasítások pontos betartására
 - b) a D₃-vitamin, illetve kalcium dózisékat megemelhette
 - c) más formájú kalcium bevitelt javasolhatott
 - d) a per os antiporotikumot intravénás bevitelűre változtathatta a hatóanyag megváltoztatása nélkül
 - e) más antiporotikumra válthatott azonos vagy eltérő hatástani csoportból

Rutin kezelési csoport

Az ebbe a csoportba került betegek évente jelentek meg a szakrendelésünkön és ennek megfelelően az első megjelenésükkor elindított kalcium, D₃-vitamin és specifikus antiporotikus terápiát folytatták az átlagosan egy év követési idő alatt.

A követési idő után mindkét csoport betegei újra DEXA vizsgálaton estek át, kezelőorvosuk kikérdezte őket a követési idő alatt bekövetkező törésekről, és a gyógyszereszedés pontosságáról, az esetleges kihagyások mennyiségéről és idejéről. A betegek compliance-ét akkor értékeltük megfelelőnek, ha az előírt gyógyszer mennyiségének legalább 80%-át beszédtek.

Statisztikai értékelés

Az összegyűjtött adatokat IBM SPSS Statistics 22.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) programmal statisztikailag elemeztük. Az elemzés során null-hipotézisünk az volt, hogy a szoros kontroll szerint kezelt betegeknél a követési idő alatt nagyobb BMD növekedés és

kevesebb törés következik be, illetve magasabb lesz a compliance, mint a rutinszerűen kezelt betegek körében.

A szakrendelésen való megjelenés gyakorisága alapján (3 hónap és 12 hónap) osztottuk két csoportra a betegeket. A vizsgálat kezdetekor és végén elvégzett DEXA vizsgálatok eredményei alapján kiszámításra került a BMD abszolút változása (BMD2-BMD1), és relatív változása (BMD2/BMD1) is.

Az adatok normalitását Shapiro-Wilk teszttel vizsgáltuk. Azoknak a csoportoknak az adatait, amik nem követték a normál eloszlást, Mann-Whitney teszttel hasonlítottuk össze. Mivel a két csoportban különbözött a betegek életkora és a követési idő is, így általános lineáris modellel vizsgáltuk az életkor, a DEXA vizsgálatok közt eltelt idő és a szakrendelésen való megjelenés gyakoriságának hatását a BMD változására. Miután úgy találtuk, hogy a DEXA vizsgálatok közt eltelt idő szignifikánsan befolyásolta az elemzés eredményeit, így kizárásra kerültek azok a betegek, akiknek több, mint 24 hónap telt el a két DEXA vizsgálatuk közt. Ez után már nem volt szignifikánsan különböző a követési idő a két csoportban.

Az esetleges terápiás inhomogenitás kiszűrése miatt az adatok analízisét megismételtük a raloxifennel kezelt betegek kivonása után is, ekkor minden beteg egységesen biszfoszfonát terápiát kapott. Az ismételt analízis eredményei nem tértek el az elsőtől.

A vizsgálat során kapott adatok eloszlását gyakorisági hisztogramon és „box and whiskers” diagramon ábráztuk. Eredményeinket akkor tekintettük szignifikánsnak, ha az adott változások statisztikai valószínűsége nem lépte túl a 0,05-öt.

3.4. Eredmények

Összesen 224 beteg vett részt a vizsgálatban. Ebből a szoros kontroll csoportba 111 beteg került (103 nő és 8 férfi), akiknek az átlag életkoruk 71,18 év volt, míg az átlag BMI-jük 30,11 kg/m². Az első szakrendelésen való megjelenéskor többségében biszfoszfonát terápia indult: alendronát 76 esetben, rizedronát 17 esetben, ibandronát 10 esetben (ebből 8 per os, és 2 parenterális alkalmazással), illetve 8 esetben raloxifen. Az átlagos követési idő ebben a csoportban 14 hónap volt. Ez idő alatt 18-szor került sor terápiaváltásra, amiből 8 alkalommal történt váltás más hatástani csoportba tartozó antiporotikumra, 10 alkalommal azonos hatóanyagok közt, és két beteg esetében kétszer történt terápia módosítás. Összesen 79 betegnek szerepelt az anamnézisében porotikus törés, a követési idő alatt pedig 2 vertebrális és 1 perifériás (proximalis humerus) törés következett be. A DEXA eredmények medián értékei a követési idő elején lumbalis gerincen 0,842 g/cm², femurnyakon 0,745 g/cm² voltak;

a követési idő végén pedig $0,881 \text{ g/cm}^2$ a lumbális gerincen és $0,749 \text{ g/cm}^2$ a femurnyakon. A megfelelő compliance-ű betegek aránya 82% volt antiporotikum, 78,4% kalcium és 85,5% D3-vitamin esetében.

A rutin kezelési csoportban 11 férfi és 102 nő, összesen tehát 113 beteg adatait vizsgáltuk. Az átlagos életkor 74,42 év, az átlag BMI $29,53 \text{ kg/m}^2$ volt. A terápia az alábbiak szerint indult: 89-en kaptak alendronátot, 21-en rizedronátot és 3-an zoledronátot. A terápiában változás nem történt a vizsgálat alatt, melynek átlagos követési ideje 14,59 hónap volt. Törés 68 beteg esetében szerepelt az anamnézisben, és 2 vertebrális, illetve 2 perifériás törést rögzítettünk újonnan. A DEXA eredmények medián értékei a követési idő elején lumbális gerincen $0,903 \text{ g/cm}^2$, femurnyakon $0,742 \text{ g/cm}^2$ voltak; a követési idő végén pedig $0,915 \text{ g/cm}^2$ a lumbális gerincen és $0,72 \text{ g/cm}^2$ a femurnyakon. Megfelelő compliance-t a betegek 67,2%-ában találtunk antiporotikum, 61%-ában kalcium és 65,5%-ában D3-vitamin tekintetében.

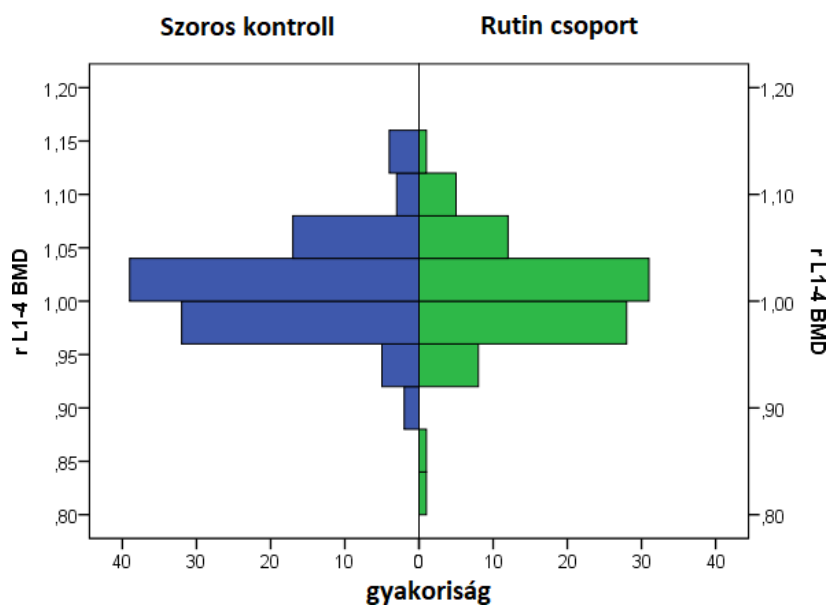
A vizsgálat ideje alatt bekövetkezett törésekről alacsony számuk miatt statisztikai elemzést nem tudtunk végezni. A fenti klinikai adatokat az 1.táblázat mutatja.

1. Táblázat: Klinikai adatok

Csoport	Szoros kontroll	Rutin
N	111	113
Nők:férfiak	103:8	102:11
Életkor (év)	71,18 (±10,37)	74,42 (±9,28)
Követési idő (hónap)	14 (±2,93)	14,59 (±3,14)
BMI átlag	31,11 (±4,14)	29,53 (±3,42)
Kezdeti antiporotikum	alendronát (76), rizedronát (17), ibandronát (10), raloxifen (8)	alendronát (89), rizedronát (21), zoledronát (3)
Terápia váltás	Eltérő csoportok közt: 8 Azonos hatóanyagok közt: 10 Két váltás: 2	nem történt
Követési idő alatti törések száma	2 vertebrális, 1 perifériás	2 vertebrális, 2 perifériás
Törések az anamnézisben	79	68
BMD1 L1-L4 (median)	0,842 g/cm ²	0,903 g/cm ²
BMD2 L1-L4 (median)	0,881 g/cm ²	0,915 g/cm ²
BMD1 femurnyak (median)	0,745 g/cm ²	0,742 g/cm ²
BMD2 femurnyak (median)	0,749 g/cm ²	0,72 g/cm ²
Compliance: Antiporotikus terápia	82% (91 beteg)	67,2% (76 beteg)
Compliance: D ₃ -vitamin	85,5% (95 beteg)	65,5% (74beteg)
Compliance: Kalcium	78,4% (87 beteg)	61%(69 beteg)

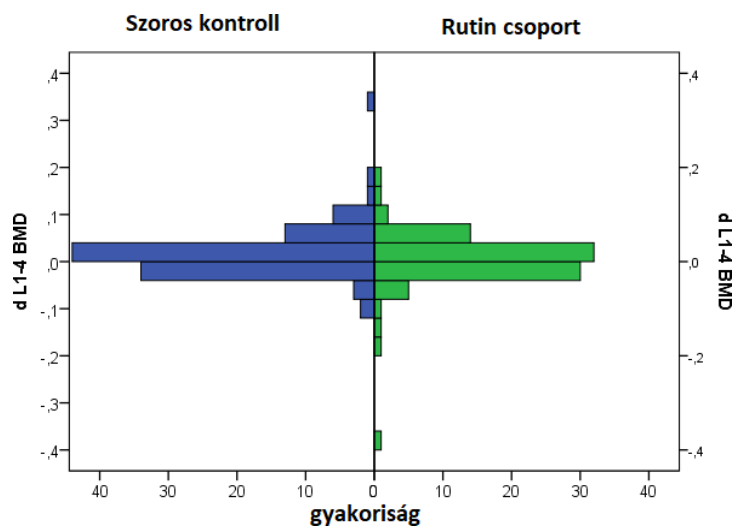
Csontdenzitás változások

Az L.I.-L.IV. gerinc szakaszon mért BMD változások relatív és abszolút különbségét gyakorisági hisztogramon ábrázoltuk. A vízszintes tengelyen a betegek számát jelöltük, a függőleges tengelyen pedig a BMD változások különbségét. Kék sávok jelölik a szoros kontroll csoport betegeit, zöldek pedig a rutin kezelési csoportét (1. ábra, 2. ábra). A BMD nyereséget és veszteséget tapasztalt betegek száma hasonló volt a két csoportban. A két kezelési csoport eredményeinek különbsége Mann-Whitney próbával nem volt szignifikáns sem a relatív, sem az abszolút különbséget illetően.



1. ábra A lumbális gerincen mért BMD értékek közti relatív különbség

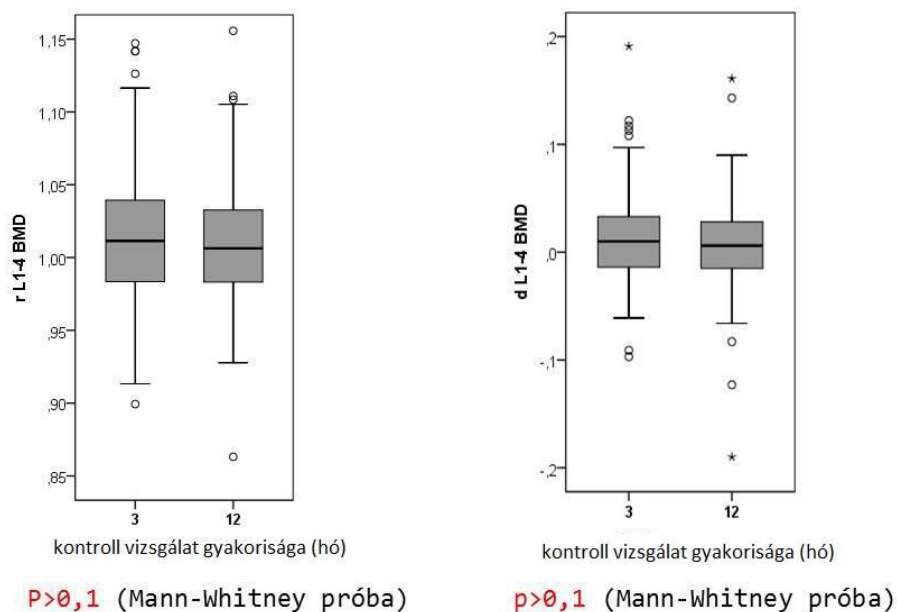
$$r \text{ L1-4 BMD} = [\text{L1-4 BMD 2}] / [\text{L1-4 BMD 1}] \quad p > 0,1$$



2. ábra Abszolút különbség a lumbális gerincen mért BMD értékek közt.

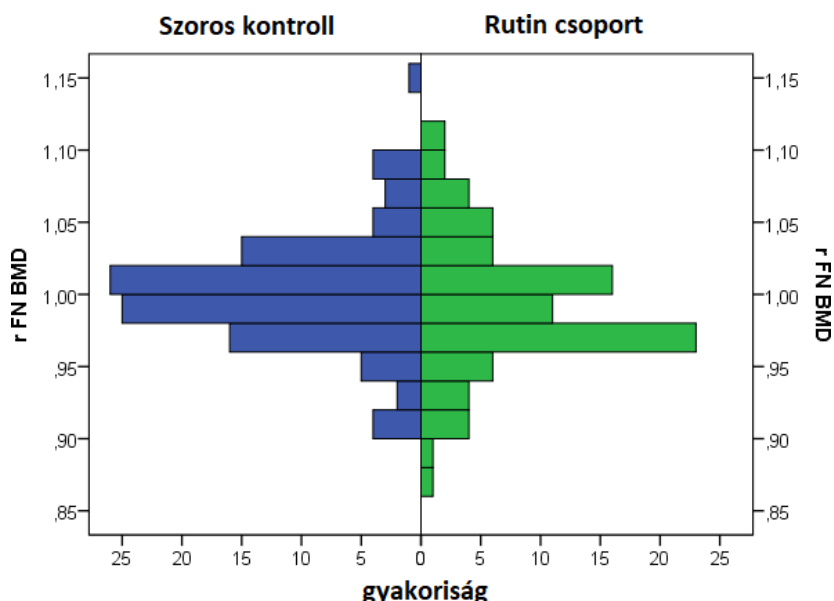
$$dL1-4 \text{ BMD} = [L1-4 \text{ BMD } 2] - [L1-4 \text{ BMD } 1] \quad p > 0,1$$

Ezeket a különbségeket box and whiskers diagramon is ábrázoltuk (3. ábra). A szürke téglalap a negyedelőpontok közötti tartományt jelöli, ezen belül a vízszintes vonal az értékek mediánját mutatja. A nagyban eltérő adatokat egyedi pontok jelzik.



3. ábra Relatív (r L1-4 BMD) és abszolút (d L1-4 BMD) különbség a kezdeti és a kontroll BMD értékek között Szoros kontroll betegek: Visit frequency 3. Rutinkezelési csoport: Visit frequency 12.

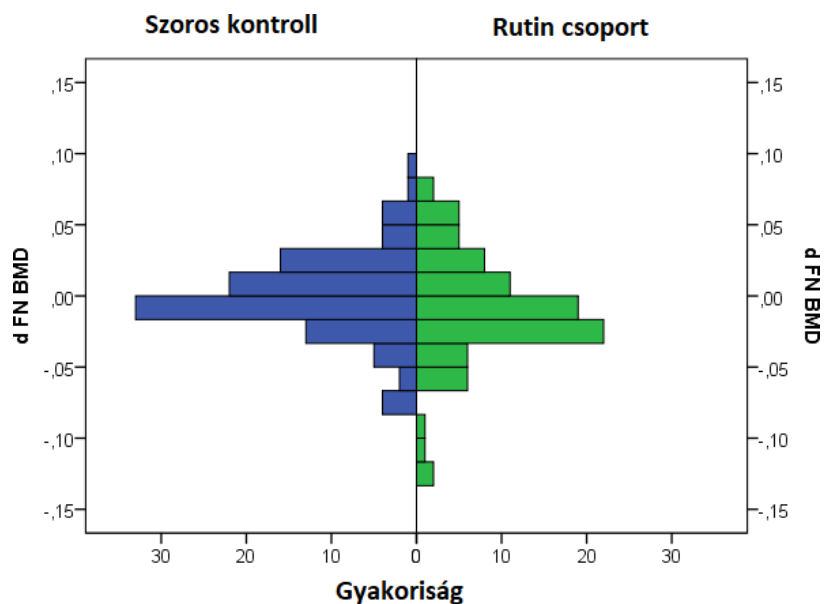
A bal femurnyakron mért BMD változások elemzése során azt találtuk, hogy a BMD növekedést elért betegek nagyobb számban fordultak elő a szoros kontroll csoportban, mint a rutin kezelési csoportban. A két csoport adatait Mann-Whitney próbával összehasonlítva, a különbség szignifikáns volt és ez a szignifikancia évényesült akkor is, ha a BMD abszolút változását-, és akkor is, ha annak relatív változását vizsgáltuk. A BMD változások megoszlását, illetve a két csoport közti relatív és abszolút különbséget ábrázolja a következő gyakorisági hisztogram (4. ábra, 5. ábra).



4. ábra A bal femurnyakon mért BMD értékek relatív különbsége

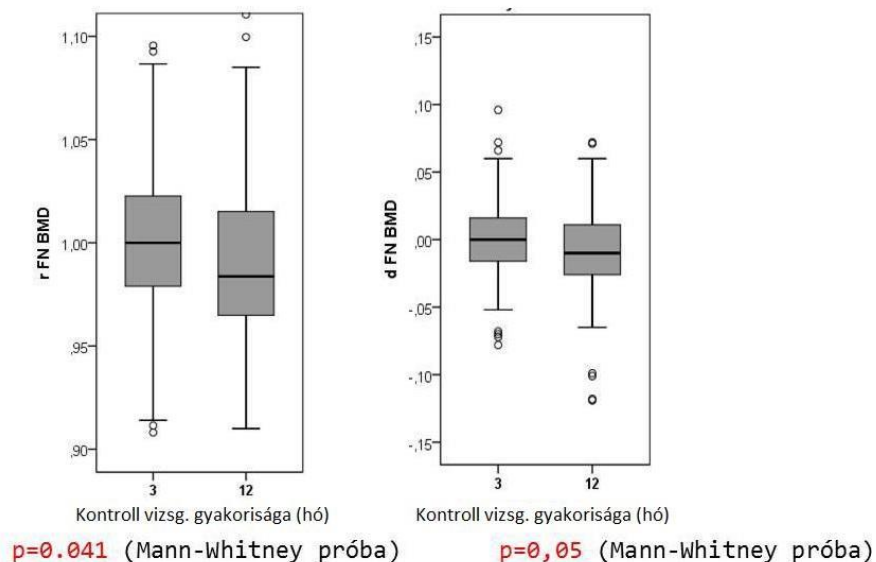
Szoros kontroll betegek: Visit frequency 3. Rutinkezelési csoport: Visit frequency 12.

$$r \text{ FN BMD} = (\text{FN BMD2}) / (\text{FN BMD1}) p=0,041$$



5. ábra A bal femurnyakon mért BMD értékek abszolút különbsége
 Szoros kontroll betegek: Visit frequency 3. Rutinkezelési csoport: Visit frequency 12.
 $d \text{ FN BMD} = (\text{FN BMD}_2) / (\text{FN BMD}_1)$ $p=0,05$

A femurnyak BMD abszolút és relatív változását box and whiskers diagramon is ábrázoltuk (6. ábra).



6. ábra A bal femurnyakon kapott BMD értékek relatív (r FN BMD) és abszolút (d FN BMD) különbsége
 Szoros kontroll betegek: Visit frequency 3. Rutinkezelési csoport: Visit frequency 12.

Tekintve, hogy a szoros kontroll csoportban tartozók között volt 8 ralaxifent szedő is, ez pedig a terápia inhomogenitását fokozza, és az eredményt befolyásolhatja, ezért megismételtük az adatok elemzését raloxifent kapó betegek adatai nélkül is. Ekkor is hasonló eredményeket kaptunk, a kisebb betegszám ellenére még markánsabb volt a különbség a két csoport eredményei közt. A femurnyak BMD abszolút változásában mért különbségnél $p=0,025$, relatív változásában mért különbségnél pedig $p=0,023$ értékeket kaptunk Mann-Whitney próbával.

Compliance

A szoros kontroll csoportban a betegek nagyobb százaléka szedte előírásnak megfelelően, legalább 80%-os compliance-el a terápiát mind az antiporotikum, mind a D₃-vitamin és a kalcium tekintetében. Az antiporotikumot a betegek 67,2%-a szedte megfelelően a rutin csoportban, míg a szoros kontroll csoportban 82%-uk. A D₃-vitamin és a kalcium esetében a compliant betegek aránya 65,5% és 61% volt a rutinszerűen kezelt betegek körében, míg a szoros kontroll csoportban 85,5% és 78,4% volt.

3.5. Megbeszélés

Az utóbbi évtizedekben az osteoporosis terápiás fegyvertára egyre bővül, újabb és újabb lehetőségeink és egyre hatékonyabb gyógyszereink vannak a törési rizikó csökkentésére. A nagy multicentrikus vizsgálatok adatai szerint a jelenleg forgalomban lévő készítmények mindegyike hatásos az osteoporosis kezelésére megfelelő kalcium és D₃-vitamin pótlás mellett. Ugyanakkor a real-life vizsgálatok adatai nem túlságosan kedvezőek, miután az antiporotikus gyógyszerek csak akkor képesek kifejteni a hatásukat, ha a betegek terápiás fegyelme megfelelő. A való életben az osteoporosisos betegeknek mind a perzisztenciája, mind az adherenciája távol van az optimális mértéktől. A leggyengébb láncszemnek a betegek perzisztenciája tűnik.

Egy hazai tanulmányban 296 300 beteg adatait dolgozták fel és arra jutottak, hogy az egy éves perzisztencia aránya a denosumabot kapók körében 81%, a napi ibandronátot kapók között 21%, a heti ibandronátot kapók között 34%, a havi ibandronátot kapók között pedig 27% volt. Ennél magasabb (57%) volt a perzisztencia a negyedévente adható intravénás forma esetében. Ugyanez a vizsgálat azt is kimutatta, hogy amennyiben a betegek compliance legalább 80%-os, az 23%-kal alacsonyabb törési rizikóval jár, míg a törések miatti kórházi

felvételek 28%-kal, a mortalitás pedig 43%-kal csökken (84). Ennek megfelelően a betegek terápiás fegyelmeinek fontosságát nem lehet eléggé hangsúlyozni. Ennek céljából számos próbálkozás történt már, beleértve a betegek edukációját, az adagolási intervallumok csökkentését és a gyógyszerek parenterális adagolását is. Mindezek kisebb-nagyobb mértékben tudták javítani az adherenciát és/vagy a compliance-et.

Ugyanakkor a kezelőorvos személyisége, az „orvos-gyógyszer” hatása egy olyan faktor, amely legalább ekkora fontossággal bírhat. Számos szakmai szervezet javasolja a gyulladásozó ízületi betegségek kezelési stratégiájának kialakításakor a szoros kontroll elvének figyelembe vételét, ahogyan az az EULAR rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica kezelésének irányelveiben is szerepel (85, 86, 87, 88, 89, 90). Jelentős számú vizsgálat igazolta a BTM-ek csökkenésének pozitív prediktív értékét az antireszorptív terápia hatékonyságára nézve, és vannak bizonyítékok arra nézve is, hogy a periodikus BTM ellenőrzések javíthatják a terápiás compliance-t (91, 92). Amerikai adatok szerint a BTM szint rendszeres monitorozása azzal jár, hogy a csontforgalmi markerek szintjének változása gyakrabban indukál terápiaváltást és csökkenti a betegek törési rizikóját (93).

Érdeemes annak is tudatában lenni, hogy csontforgalmi markerek nem alkalmasak az osteoporosis diagnózisának felállítására, de emelkedett szintjük gyorsult csontvesztést jelenthet. Egyes tanulmányok szerint a magasabb csontforgalmi marker szintek emelkedett törési rizikóval járnak BMD-től függetlenül. Több szerző szerint a menopausa környékén lévő nők BTM monitorozása alkalmas lehet a gyors csontvesztők identifikálására, akiknél az elkövetkező években nagy eséllyel alakul ki osteoporosis (94).

A reszorpciós markerek mindemellett jelzik a biszfoszfonátra adott terápiás választ is, hiszen ezek szintje az orális biszfoszfonát terápia első 6 hónapjában 25-30%-kal csökken. A biszfoszfonát kezelés átmeneti szüneteltetése (drug holiday) alatti BTM monitorozás hasznos lehet annak meghatározásában, hogy mikor ajánlott folytatni a biszfoszfonát kezelést, de erről még nem készültek nagy esetszámú klinikai tanulmányok (95). Jelenleg több guideline is a szérumban lévő CTX-I és a szérumban lévő PINP szinteket ajánlja az antiporotikus terápia monitorozására. Ezek használhatóak az alacsony beteg adherencia felderítésére is (93).

Eredményeink alapján elmondható, hogy bár az egészségügyi rendszer túlterheltsége miatt a legelterjedtebb gyakorlat az, hogy a betegek csupán évente jelennek meg szakrendelésen, és a köztes időben a szakorvosi javaslat alapján a házi orvos végzi a gondozást, ennek ellenére megfontolandó a szoros kontroll elve alapján történő ellátás, mivel így nagyobb BMD nyereség és magasabb terápiás fegyelem érhető el.

Jelen tanulmányunk eredményeinek értékeléséhez figyelembe kell venni a lehetséges korlátokat. A BMD nyereség különbsége a két csoportban csak kissé haladta meg a szignifikancia határát. A betegszám nem mondható nagyknak, és a két csoportban szignifikánsan különböztek a használt antiporotikumok. Mindezek ellenére, mivel ez egy megfigyeléses vizsgálat volt, ezért eredményeink jobban tükrözik a real-life adatokat, mint a kettős vak, placebo kontrollált kutatások.

4. AZ ARTHRITIS PSORIATICA BETEGSÉGSPECIFIKUS JELLEGZETESSÉGEINEK ÖSSZEFÜGGÉSE AZ OSTEOPOROSSAL, TÖRÉSEKSEL ÉS AZ ELESÉSEKSEL

4.1. Irodalmi áttekintés

4.1.1. Arthritis psoriatica definíciója, pathomechanizmusa, összefüggése a bőrtünetekkel

A psoriasis (pikkelysömör) az egyik leggyakoribb bőrgyógyászati immunmediált kórkép, amely kialakulásában a veleszületett és a szerzett immunrendszer kóros működése egyaránt szerepet játszik. Prevalenciája Európában a teljes népességre vetítve 0,73%-2,90% (96). Nemek közötti különbség nem mutatható ki. A tünetek bármely életkorban kialakulhatnak, de a leggyakoribb a 18-39 éves és az 50-69 éves kor közötti kezdet (97). Ennek és bizonyos klinikai különbségeknek megfelelően Henseler és Christophers javaslata alapján két alcsoportba osztják a kórképet: a korai megjelenési formára (I. típus) 40 év alatti betegség kezdettel, és a késői megjelenési formára (II. típus) 40 év feletti betegség kezdettel (98). A betegek nagyobb része az I. típusba tartozik. Erre a típusra jellemző a családi halmozódás és a HLA-Cw6 antigénnel való asszociáció, a II. típusú betegségben ezek nem mutathatók ki.

A pikkelysömör klinikailag heterogén betegség, melynek leggyakoribb megjelenési formája (90%) a krónikus plakkos psoriasis (psoriasis vulgaris), mely elsősorban a végtagok feszítő felszínén, a törzsön, a hajas fejbőrön és a keresztcsonti régióban jelentkezik. Szimmetrikus, éles határú, szürkésfehér pikkellyel fedett, az esetek egy részében viszkető és fájdalmas hyperaemias plakkok jellemzik. Ritkább a psoriasis guttata, amely testszerte, elsősorban a törzsön és a végtagok proximalis részein jelentkezik 2-10 mm-es átmérőjű papulák formájában. Különleges forma az inverz psoriasis, mely a hajlatokban nem hámló, vörös, fénylő felszíni plakkokat okoz. A legritkább forma az erythrodermias psoriasis, ilyenkor a teljes vagy a csaknem teljes bőrfelület érintett, hyperaemias, beszűrt, hámlik. Ez akár életet

veszélyeztető állapot is lehet általános tünetekkel (láz, hőemelkedés), hypoalbuminaemiával, sokszor anaemiával és akár hyperkatabolikus állapottal. A psoriasis megjelenhet pustulosus formában is, mely lehet generalizált vagy érintheti csak a tenyeret, és a talpat. Egyesek a pustulosus formát különálló betegségnak tekintik (99).

A psoriasis az esetek 5-50%-ában érinti a körmöket is, ez gyakran fájdalommal jár, és nehezen kezelhető állapot. A körömtünettel jelentkező betegek 1-5%-ának egyáltalán nincs jellegzetes bőrtünete, ezért a köröm psoriasis diagnózisa sokszor nehézséget okoz (96).

A pikkelysömörhöz társuló komorbiditások között a leggyakoribb az arthritis psoriatica (PsA). A psoriasisos betegek harmadában várható a kialakulása, ennek megfelelően gyakorisága a teljes populációra nézve 0,3-1% (101).

Az esetek többségében (80%) a psoriasis megelőzi az arthritis megjelenését, ritkábban (5-10%) az arthritis a psoriasis kialakulása előtt jelentkezik, az esetek körülbelül 10%-ban pedig az arthritis és a psoriasis párhuzamosan jelenik meg (102). A PsA kifejlődésére számos hajlamosító tényezőt írtak már le, és jelenleg egyetértés kezd kialakulni abban, hogy a legnagyobb rizikót a túlsúly, a psoriasisban a hajas fejbőr, a köröm és hajlati érintettség, illetve a családban előfordult PsA jelenti (103, 104, 105). Érdekes, hogy a csak bőrtünetekkel rendelkező psoriasisos betegek 1-50%-ánál érintettek a körmök, míg ez az arány PsA-ban több mint 80%. Kimutatták, hogy a PsA, különösen annak distalis interphalangealis (DIP) ízületi érintettséggel járó formája szorosabb összefüggést mutat a köröm érintettséggel, mint a bőr psoriasisos tüneteivel. A PsA kialakulásának esélyét bizonyos HLA és egyéb gének fokozzák (HLA-B13, B-17, B-27, B-38, B-39, HLA-Cw6 antigének, a MICA-9 gén, a TNF- α /c1d3, a CARD-15 gén, egyes IL-23 gén polimorfizmusok). Bizonyos génekkel a betegség típusa (DR4-polyarthritis, B27-sacroileitis) és kifizése (DR4, TNF- α -309-erozivitás) is összefüggésbe hozható (106, 107).

A PsA patogenezise komplex; a genetikai meghatározottságon kívül a DNS epigenetikus módosulásai (metiláció), a bél mikrobiomjában bekövetkező módosulások, a biomechanikai stressz, az elhízással kapcsolatos megváltozott citokin környezet, a felső légúti bakteriális (Streptococcus) fertőzések mind fokozzák a betegség kialakulásának esélyét.

A PsA alapvető patogenetikai momentumai a bőrben zajlanak, ahol ismeretlen, az epithelium károsodását okozó tényezők hatására a hámsejtek (keratinocyták) aktiválódnak és antimikrobiális peptidokat (LL37, beta-defensin, S100A7, S100A15) termelnek, melyek a "sérülés" hatására felszabaduló saját antigénnel komplexet képeznek. Ezek aktiválják a

plasmacytoid dendritikus sejteket, melyek IF- α -t termelve aktiválják a myeloid dendritikus sejteket és a keratinocytákat. Az aktivált keratinocyták IL1- β -t, TNF- α -t és IL-6-ot; a myeloid dendritikus sejtek elsősorban TNF- α -t, IL-23-t, IL-12-t, IL-6-ot termelnek. Az aktivált dendritikus sejtek a közeli nyirokcsomókba vándorolva aktiválják a naív T-sejteket, melyek a citokin környezettől függően különféle effektor sejtekké (Th1, Th17, Th22) alakulnak. A Th1 típusú differenciációt a myeloid sejtek által termelt IL-12, a Th22 termelést a TNF- α és az IL-6, míg a Th17 irányú aktivációt az IL-1 és IL-6 segíti elő TGF- β jelenlétében. Ezek a Th17 sejtek a dendritikus sejtek által termelt IL-23 jelenlétében túlélnek és aktiválódnak. A Th1 sejtekre elsősorban az INF- γ , IL-2, TNF- α ; a Th17 sejtekre az IL-17A, IL-17F és IL-22; a Th22 sejtekre az IL-22 termelés jellemző. Ezeknek a sejteknek, illetve az általuk termelt citokineknek az ízületbe és az ízület körüli struktúrákba való beáramlása okozza az ott lévő sejtek (endothel sejtek, fibroblastok, macrophagok, epithelialis sejtek, chondrocyták, osteoblastok, osteoclastok) aktiválódását. A folyamat kulcsfontosságú citokinjei a szabályozó hatású IL-23 és az effektor hatású IL-17 és IL-22, melyek a tapadási helyek és a környező lágyrészek gyulladását (enthesitis, dactylitis), a synovialis membran aktivációját és gyulladását (synovitis), valamint az ízületekben és azok környékén kialakuló eróziókat, a reaktív-reparatív elváltozásokat és a lokális csontújdonképződést, illetve a szisztémás csontvesztést mediálják (107).

4.1.2. Tünetek és diagnosztika

A PsA-t a spondylarthropathiák csoportjába soroljuk. Legfontosabb jellemzői a polymorph megjelenésű synovitis, az ízületeken kívül az íntapadási helyek (enthesisek) gyulladása, a kolbászujj (dactylitis) megjelenése, az extraarticularis manifesztációk (leggyakrabban bőr, gyomor- és bélrendszeri, szemészeti) magas gyakorisága, és a jellegzetes radiológiai kép (sacroileitis, durva reparatív elváltozásokkal kísért eróziók, pelyhes periostitis, syndesmophyta-parasyndesmophyta képződés a gerincen). A betegek akár 60%-ánál alakul ki progresszív, erózív, deformáló ízületi károsodás. A nagyon súlyos deformációval járó arthritis mutilans a PsA-ban szenvedő betegek körülbelül 5%-át érinti (108).

A legrégebbi, és sok helyen ma is használt Moll és Wright által 1973-ban leírt diagnosztikus/klasszifikációs kritériumrendszer szerint PsA állapítható meg a rheumatoid faktor (RF) negatív psoriasisos betegben akkor, ha legalább egy klinikai tünetegyüttessel jellemezhető az alábbi öt közül:

- 1) oligoarthritis (<5 nyomásérzékeny és duzzadt ízület) asszimmetrikus megjelenéssel
- 2) polyarticularis arthritis
- 3) DIP ízületi érintettség
- 4) spondylitis
- 5) arthritis mutilans (109).

Azóta több klasszifikációs kritériumrendszer született, azonban a legszélesebb körben a CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis study group) kritériumrendszer használatos (2. Táblázat) (110).

2. Táblázat. A CASPAR kritériumrendszer

Egyértelmű gyulladós érintettség jelei az ízületben, a gerincen vagy az íntapadási helyeken + 3 vagy több pont az alábbiakból
Psoriasis jelenléte <ol style="list-style-type: none"> a) jelenleg is észlelhető psoriasis 2 pont b) anamnesztikusan psoriasis 1 pont c) psoriasis a családban (első- vagy másodfokú rokonban) 1 pont
Típusos körömváltozások 1 pont
RF negativitás 1 pont
Dactylitis <ol style="list-style-type: none"> a) dactylitis jelenleg 1 pont b) anamnesztikusan (szakember által megállapítva) 1 pont
Juxtaarticularis csont újdonsképződés rtg jelei a kéz-és lábfelvételeken 1 pont

4.1.3. Az arthritis psoriatica és az osteoporosis összefüggése

A gyulladós arthritisekben, így az arthritis psoriaticában is megfigyelhető a generalizált csontvesztés, de a betegség jellegzetességei közé tartozik az ezzel párhuzamosan zajló lokális reparatív csontújdonsképződés is. Ennek különféle klinikai megnyilvánulásai közé tartoznak a durva osteophyta képződés, az enthesophyták, syndesmophyták kialakulása és nemritkán az ízületek, leginkább a gerinc kisízületeinek csontos ankylosisa. A trabecularis állomány fogyása és szerkezetromlása mellett a corticalis volumetriás BMD csökkenése

(corticalis porositas) is konzekvensen kimutatható a PsA betegek jelentős részénél (111).

A gyulladós reumatológiai kórképekben kialakuló csontvesztés alapvető mechanizmusai PsA-ban lényegében ugyanazok, mint RA-ban és autoimmun kórképekben. A főszerepet a proinflammatorikus citokinek játsszák, amelyek közül kiemelkedő jelentőségű a csontritkulás pathogenesisében is szerepet játszó TNF- α és az IL-17 (112). Ezek a citokinek fokozzák az osteoclastok differenciálódásában és aktivációjában szerepet játszó RANKL termelését és sejtfelszíni expresszióját a perifériás lymphocytákon, a synovialis membrán sejtjein és az osteoblastokon, ami fokozott osteoclast aktivitáshoz, és következményes lokális és szisztémás csontvesztéshez vezet (113).

Bizonyos proinflammatorikus citokinek (TNF- α , IL-1, IL-6) a csontfelszívódás fokozása mellett az osteoblastok mesenchymalis őssejtből való differenciálódását, proliferációját és funkcióját is gátolják. Ezek a citokinek, elsősorban a TNF- α , gátolják az IGF-1 hatását, a RUNX2-t, illetve utóbbi downstream molekuláját, az osterixet (OSX). Ennek eredményeképpen gátlódik az osteoblast irányú differenciálódás és osztódás (114, 115). A RANK-RANKL rendszernek, a TNF- α -nak és az IL-17-nek a csontvesztésben játszott pathogenetikai szerepének közvetett bizonyítéka a RANKL ellenes antitest erőteljes BMD növelő hatása osteoporosisban. TNF antagonisták antiporotikus hatását írták le különféle gyulladós arthropathiákban és spondylarthritisekben (116), illetve az IL-17 gátlók hasonló hatását spondylarthritis állatmodellekben (117).

A PsA-s betegekben ugyanakkor a csont remodellinget fokozó egyéb tényezők is hajlamosítanak csökkent csontdenzitásra. Ilyen a nem megfelelő D₃-vitamin ellátottság, a funkcióromlás okozta inaktivitás, illetve a következményes sarcopenia, melyben a proinflammatorikus citokinek (IL-1, IL-6, IL-12, IL-17, TNF- α) csonthatásai, az alkalmazott gyógyszerek, az immobilitás és az inadekvát D₃ vitaminellátottság játssza a főszerepet (118).

Számos tanulmány és ezekből képzett metaanalízis adatai szerint a PsA-s betegek között jóval magasabb a csökkent csontdenzitás valószínűsége, mint a nem PsA-s populációban (119). A PsA betegek törési rizikója a korban és nemben illesztett átlagot minden törési típusban meghaladja, ez a többlet rizikó csak részben függ a csökkent csontdenzitástól, ami felhívja a figyelmet a csontdenzitáson túli tényezők szerepére (120).

4.2. Célkitűzések

Vizsgálatunk során a következő kérdésekre kerestük a választ:

1. Van-e különbség a PsA-s betegek és a korban és nemből illesztett PsA-ban nem szenvedő betegek között a csontdenzitásban, a törési rizikóban, a prevalens törések és elesések gyakoriságában?
2. A BMD-t, az elesési és prevalens törési gyakoriságot hogyan befolyásolják a PsA különböző betegség-specifikus jellegzetességei?

4.3. Betegek és módszerek

Megfigyeléses kohorsz vizsgálatot végeztünk a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Reumatológiai és Immunológiai Klinika Kenézy Gyula Campus által gondozott 61 PsA-ban szenvedő beteg és 69 véletlenszerűen kiválasztott kontroll beteg részvételével. A vizsgálat 2021 szeptemberétől 2022 márciusáig tartott.

A CASPAR klasszifikációs kritériumoknak megfelelő arthritissel psoriaticával diagnosztizált betegek kerültek beválasztásra, és hozzájuk korban illesztett PsA-ban nem szenvedő kontroll betegek.

Kizártunk minden olyan beteget, akiknél fennállt egyéb gyulladásos arthritis (mint a rheumatoid arthritis, a szisztémás autoimmun betegségek, vagy más spondylarthritis); akiknél jelen volt más, a csontmetabolizmust befolyásoló alapbetegség (mint a primer hyperparathyreosis, a pajzsmirigy betegségek, veseelégtelenség, malabsorpció, alkoholizmus); illetve, ha több, mint 3 hónapig kapott csontházartást befolyásoló gyógyszeres terápiát, ideértve az 5 mg-os dózist meghaladó kortikoszteroid terápiát, a pajzsmirigy hormon pótlást, vagy ösztrogén/androgén pótló terápiát is.

A kontroll csoportba véletlenszerűen választottunk ki betegeket azok közül, akiket a házi orvosuk osteoporosis szűrés céljából utalt be szakrendelésünkre, és a kizárási kritériumok nem illettek rájuk. Mindkét csoport betegei beleegyeztek adataik tudományos célú felhasználásába.

A fentiek alapján a vizsgálatra alkalmasnak ítélt betegek orvosi dokumentációját áttekintettük, illetve kikérdeztük a betegeket és rögzítettük az alábbiakat: klinikai alapadatokat, alkoholfogyasztási szokások, dohányzás, elesésre hajlamosító tényezők, mint a látás problémák, egyensúlyzavarok, demencia; a megelőző törések, az egy év alatt előforduló elesések száma, és a DEXA vizsgálatok eredményei.

Az adatrögzítést követően fizikai vizsgálatot végeztünk a PsA betegcsoportban, és a PsA betegség-specifikus jellemzőit lejegyeztük. Ezek voltak a psoriasis kezdete, fennállási ideje, típusa (korai vagy késői kezdetű), a bőrtünetek típusa (plakkos vagy guttált) és kiterjedése (BSA), a fejbőr, a hajlatok, vagy a körmök érintettsége, a PsA típusa (perifériás vagy axiális), enthesitis és/vagy dactylitis jelenléte, illetve az alkalmazott terápia. Az ajánlások alapján akkor tekintettük korai kezdetűnek a psoriasist, ha 40 éves kor előtt jelentek meg a tünetek, és késői kezdetűnek, ha 40 éves kor után (121). Hajlati érintettségnek tekintettük a következő területeken jelenlévő bőrtüneteket: hónalj, köldök, lágyék, perianális terület, farpofák közti terület, nők esetén mellek alatti rész. Axialis érintettség fennállásakor a betegség aktivitását a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) segítségével értékeltük, és a háromváltozós Disease Activity Score (DAS28) alapján perifériás érintettség esetén (122).

A csontsűrűséget az ágyéki gerinc L.I.-L.IV. csigolyáin, valamint a bal combnyakon mértük Lunar Prodigy denzitométerrel (GE Healthcare Holding LLC) a gyártó által ajánlott protokoll szerint. Korábbi csípőtörés vagy súlyos ízületi deformitás, illetve destrukció esetén a mérést a jobb combnyakon végeztük el. A 10 éves törési kockázatot a FRAX segítségével számítottuk ki.

Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzéshez az IBM SPSS Statistics for Windows szoftvercsomagot használtuk (27.0 verzió, SPSS). A normalitást Shapiro-Wilks teszttel vizsgáltuk, a két csoport folytonos változóinak értékeit pedig Student-féle t-teszttel, vagy nonparametrikus Mann-Whitney próba alkalmazásával hasonlítottuk össze. Fisher egzakt tesztet és κ -próbát alkalmaztunk a nominális változók közötti összefüggések vizsgálatára, valamint Kendall tau tesztet az ordinális változók esetében. Az olyan bináris kimeneti változók (mint például a betegség típusa, osteopenia vagy osteoporosis) jelentős prediktorait lépésenkénti logisztikus regresszióval azonosítottuk, míg a csonttörések vagy esések számával összefüggő prediktorok kimutatására ordinális regressziót használtunk.

4.4. Eredmények

A PsA és a kontroll csoport összehasonlítása

A betegek közül 3 beteg döntően axiális, 58 döntően perifériás érintettséggel járó PsA-ban szenvedett. Előbbiek nonszteroid gyulladáscsökkentő kezelést, utóbbiak methotrexat (34 beteg), leflunomid (6 beteg), sulfasalazin (4 beteg), cyclosporin (1 beteg), vagy azathioprin (1 beteg) bázisterápiában részesültek, 15 beteg pedig kombinált bázisterápiát kapott (methotrexat-sulfasalazin).

Biológiai terápiát az axiális érintettségben szenvedők közül 3 beteg (infliximab-etanercept-adalimumab), a perifériás formában szenvedők közül 11 beteg (adalimumab -4 beteg, etanercept - 3 beteg, secukinumab - 2 beteg, infliximab - 2 beteg) kapott.

A PsA betegség fennállási idejének medián értéke 10 (7-17,5) hónap, a bőrtüneteké 17 (11-33) hónap volt. Aktuálisan 35 betegnek volt bőrtünete; 3 beteg guttált típusba, a többi beteg plakkos típusba tartozott, 34 beteg késői (40 év feletti) kezdetű, 27 beteg korai kezdetű psoriasisban szenvedett.

A betegség kórlefolyása során reumatológus által megállapított dactylitise 23 betegnek, enthesitise 7 betegnek volt. A hajas fejbőr 38 betegnél, a körmök 23 betegnél, a hajlatok 35 betegnél voltak valaha érintettek. A PsA csoport betegségsspecifikus esetszámaait a 3. Táblázat, folyamatos változóit a 4. Táblázat mutatja be.

3. Táblázat. A PsA csoport (61 fő) betegségsspecifikus esetszámai

Paraméter	PsA betegek (%)
Psoriasis vulgaris	58 (95%)
Perifériás PsA	58 (95%)
Aktuálisan bőrtünet	35 (57,3%)
Hajas fejbőr psoriasis	38 (62,3%)
Köröm psoriasis	23 (37,7%)
Hajlati érintettség	35 (57,3%)
Késői kezdetű psoriasis	34 (55,7%)
Enthesitis	7 (11,5%)
Dactylitis	23 (37,7%)
Methotrexat	34 (55,7%)
Leflunomid	6 (9,8%)
Sulfasalazin	4 (6,5%)
Cyclosporin	1 (1,6%)
Azathioprin	1 (1,6%)
Kombinált (MTX-SASP)	15 (24,6%)
Biológiai terápia	14 (22,9%)

4. Táblázat A PsA csoport betegségsspecifikus változói

Paraméter	N	Medián	Quartilis	
Pso fennállási időtartama (hónapok)	61	17	11	33
PsA fennállási időtartama (hónapok)	61	10	7	17,5
BSA	61	0,5	0	2
BASDAI	3	20		
DAS28	58	1,97	1,65	2,40

Mielőtt elkezdtük volna a fő végpontok vizsgálatát, összehasonlítottuk a két csoportot a csontvesztés és a törés szempontjából fontos tényezők tekintetében. A két csoport között nem volt jelentős különbség életkor (kétmintás t-teszt: $p > 0,1$), BMI (Mann–Whitney teszt: $p > 0,1$) és az elesésekre hajlamosító tényezők (Fisher egzakt teszt: $p > 0,1$) tekintetében. A férfiak aránya szignifikánsan nagyobb volt a PsA csoportban (25/61), mint a kontroll csoportban (7/69) (Fisher egzakt teszt: $p < 0,0001$). A PsA csoportban a férfi-nő arány közel egyenlő volt, ami megfelelt a szokásos eloszlásnak a PsA esetében, míg a kontroll csoportban a női dominancia az OP szűrésre küldött átlagos populációt képviselte.

Amikor a PsA és a kontroll csoport összehasonlítását a női betegekre korlátoztuk, gyakorlatilag ugyanazokat a szignifikáns különbségeket találtuk, mint az egész csoport esetében. A kontrollokhoz képest a rendszeres, bár nem túlzott alkoholfogyasztás (legfeljebb napi 1-2 egység), a kortikoszteroid terápia vagy a protonpumpa-gátlók folyamatos szedése gyakoribb volt a PsA csoportban (Fisher teszt: $p = 0,046$, $p = 0,0004$ és $p = 0,0006$). Az említett különbségek a statisztikai elemzés (lépésenkénti logisztikus regresszió és ordinális regresszió: $p > 0,1$) szerint nem bizonyultak független befolyásoló tényezőknél a vizsgált változók szempontjából. A részletes betegadatokat az 5. táblázatban láthatóak, kiemelve a szignifikánsan különböző adatokat.

5. Táblázat. A PsA és a kontroll csoport esetszámai

Paraméterek	Minden beteg			Csak a nőbetegek			
	PsA betegek	Kontrollok		PsA betegek	Kontrollok		
	(n=61)	(n=69)	Fisher teszt p-érték	(n=36)	(n=62)	Fisher teszt p-érték	
Kérdőívek alapján	Férfi nem	25 (41%)	7 (10%)	<0.0001			NA
	Dohányzás	21 (34%)	14 (20%)	0,078	10 (28%)	13 (21%)	>0.1
	Alkohol fogyasztás	4 (7%)	0	0,046	0 (0%)	0 (0%)	NA
	Látászavar	4 (7%)	7 (10%)	>0.1	2 (6%)	6 (10%)	>0.1
	Egyensúlyzavar	10 (16%)	7 (10%)	>0.1	6 (17%)	7 (11%)	>0.1
	Esések száma/év	34	7	0.0018*	26	6	<0.001*
Orvosi dokumentáció alapján	Demencia	0	0	NA	0	0	NA
	Szteroid kezelés (valaha)	16 (26%)	3 (4%)	0,0004	10 (28%)	2 (3%)	<0.001
	Tartós PPI kezelés	33 (54%)	17 (25%)	0,0006	23 (64%)	16 (26%)	<0.001
	Prevalens perifériás törések száma	38	17	0.024*	27 (75%)	16 (26%)	0.040*
	Prevalens vertebralis törések száma	16	4	0.0029*	11 (31%)	4 (6%)	0.003*
	Perifériás törés bekövetkezett	21 (34%)	13 (19%)	0,048	13 (36%)	12 (19%)	0,092
	Vertebralis törés bekövetkezett	10 (16%)	1 (1%)	0,003	7 (19%)	1 (2%)	0,003

*Kendall-féle tau-b próba

A lumbális gerincen mért BMD értékek nem mutattak szignifikáns különbséget a két csoport között (Mann–Whitney, $p > 0,1$), viszont a femur nyakon mért BMD értékek, valamint a gerinc és a femur nyak T-score értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak a PsA csoportban, mint a kontroll csoportban (Mann-Whitney próba: $p=0,0029$, $p = 0,0002$ és $p<0,0001$) (6. táblázat). Az egész vizsgálati populációt figyelembe véve, a csökkent csontsűrűség jelenléte korrelált a PsA jelenlétével, és fordított arányban állt a BMI-vel (logisztikus regresszió, $p<0,0001$ és $p=0,0026$). A PsA csoportban az alacsonyabb (osteopeniás vagy osteoporotikus tartományba eső) BMD szignifikánsan gyakoribb volt, mint a kontroll csoportban (Fisher teszt,

$p < 0,001$). A PsA betegeknek a csökkent csontdenzitásra (osteopeniára vagy osteoporosisra) való esélyhányadosa általában (OR) 21,9 (CI 7,1–67,7) volt; a femurnyakon ez 37,0-nek (CI 8,3–164,6), a gerincen pedig 12,9-nek (CI 2,8–58,8) adódott.

A FRAX segítségével kiszámított 10 éves törési rizikó nem mutatott jelentős különbséget a két csoport között a major osteoporotikus törések kockázatának tekintetében (Mann–Whitney, $p > 0,1$). Ezzel szemben a tízéves csípőtörési kockázat szignifikánsan magasabb volt a PsA csoportban (Mann–Whitney, $p = 0,014$). Ezeket az adatokat az 6.a és 6.b táblázatban tüntettük fel, kiemelve aszignifikánsan különböző adatokat.

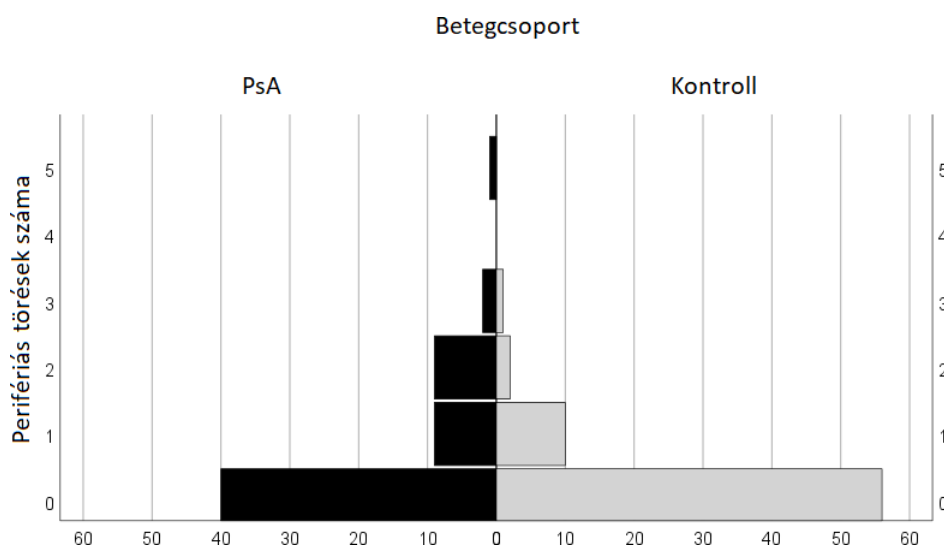
6.a Táblázat. A PsA és a kontroll csoport folyamatos változói a teljes populációban

Összes beteg								
		PsA betegek (n=61)			Kontrollok (n=69)			Mann-Whitney
Paraméterek		Medián	Quartilis		Medián	Quartilis		p
Életkor (év)		63	57	69,5	66	58	72	>0.1
BMI		28,6	25,5	31,6	30	25,5	33,4	>0.1
DEXA eredmények	L ₁₋₄ BMD	1,08	0,97	1,23	1,11	1,01	1,21	>0.1
	Femurnyak BMD	0,91	0,79	0,99	0,93	0,88	1,02	0,0029
	L ₁₋₄ T-score	-0,5	-1,3	0,55	0,4	-0,25	1,15	0,0002
	Femurnyak T-score	-1,1	-1,65	-0,2	-0,1	-0,6	0,6	<0.0001
FRAX	FRAX (a major törésekre)	4,9%	3,3%	9,6%	4,6%	3,6%	5,8%	>0.1
	FRAX (a csípőtáji törésekre)	1,3%	0,5%	3,5%	0,6%	0,2%	1,2%	0,014

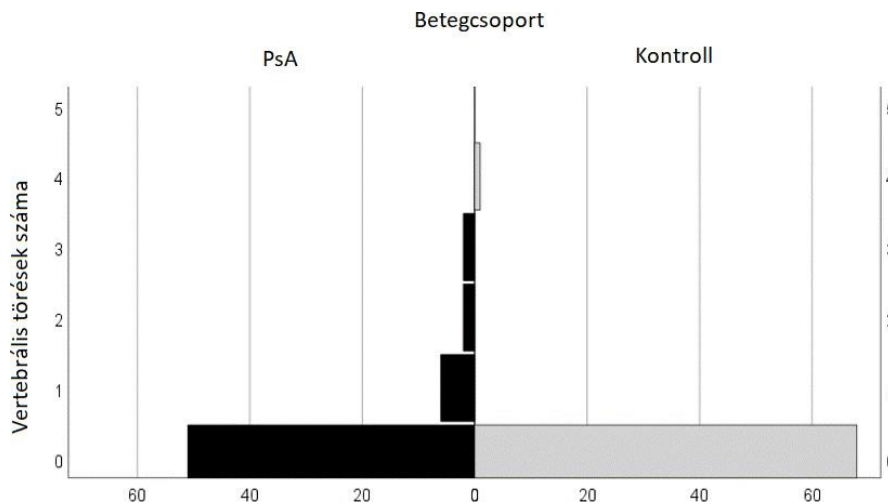
6.b Táblázat. A PsA és a kontroll csoport folyamatos változói a női populációban

Női betegek								
	PsA betegek (n=61)			Kontrollok (n=69)			Mann-Whitney	
Paraméterek	Medián	Quartilis		Medián	Quartilis		P	
Életkor (év)	63,5	58,25	74	66,5	58	73	>0.1	
BMI	28,4	24,7	33,15	30,05	25,75	33,65	>0.1	
DEXA eredmények	L ₁₋₄ BMD	1,04	0,88	1,21	1,08	1,01	1,20	>0.1
	Femur nyak BMD	0,84	0,74	0,95	0,93	0,88	1,02	<0.001
	L ₁₋₄ T-score	0,65	-1,73	0,55	0,20	-0,33	1,20	<0.001
	Femur nyak T-score	-1,20	-1,85	-1,13	-0,10	-0,53	0,60	<0.001
FRAX	FRAX (a major törésekre)	7,7%	4,2%	12,8%	4,7%	3,9%	6,0%	0,025
	FRAX (a csípőtáji törésekre)	2,0%	0,5%	4,7%	0,7%	0,2%	1,2%	0,002

A prevalens törések számát tekintve a PsA csoportban szignifikánsan magasabb volt a törések előfordulása a kontrollcsoporthoz képest. A PsA betegek között 16 esetben több törés, 10 esetben egy törés fordult elő, 29 esetben nem volt törés, a kontrollok között ugyanezek 3-nak, 10-nek és 56-nak adódtak (Kendall tau: $p < 0,001$). A kontroll csoport törési prevalenciája nem különbözött a hasonló korú átlagpopulációtól. A perifériás törések (38 vs. 17) és a csigolyatörések (16 vs. 4) száma szignifikánsan magasabb volt a PsA csoportban, mint a kontrollcsoportban (Mann–Whitney teszt a törésszámok eloszlására, $p = 0,024$, $p = 0,0029$) (5. táblázat). A PsA betegek esetében általában a törés esélyhányadosa (OR) 3,42 (CI: 1,56–7,52, $p = 0,002$), a perifériás törések esetében 2,26 (CI: 1,01–5,04, $p=0,048$), és a csigolyatörések esetében 13,33 (CI: 1,65–107, $p=0,003$) volt. A prevalens perifériás és csigolyatörések eloszlását az 11. és a 12. ábrákon ábrázoltuk gyakorisági hisztogram formájában.

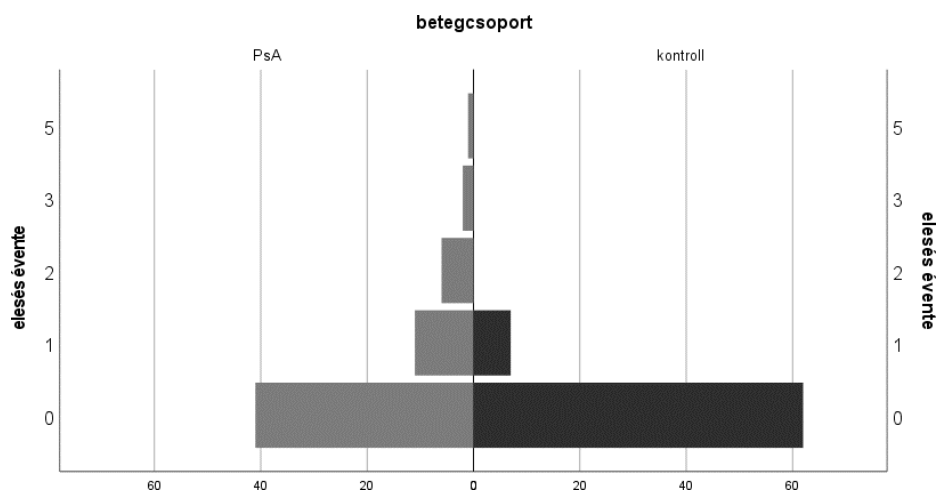


11. ábra A prevalens perifériás törések eloszlása a PsA és a kontroll csoportban.



12. ábra A prevalens vertebrális törések eloszlása a PsA és a kontroll csoportban.

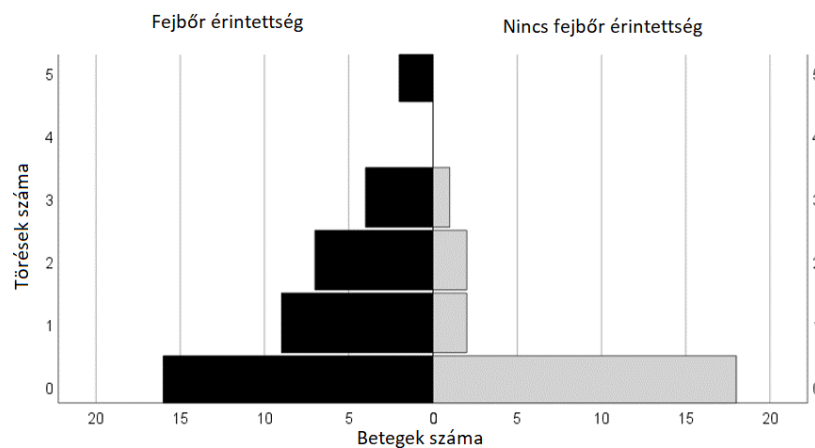
A PsA csoportban az esések száma szignifikánsan nagyobb volt, mint a kontroll csoportban (34 vs. 7, $p < 0,001$). A PsA-ban szenvedő betegek és a kontroll csoport összehasonlításában az esések esélyhányadosa 3,95 volt, tehát a PsA-val küzdő betegeknek körülbelül négyszer nagyobb az esélye arra, hogy eleszenek, mint a kontrollcsoport tagjainak. (CI: 1,17–13,27, Fisher egzakt teszt $p=0,0018$) (5. táblázat, 13.ábra).



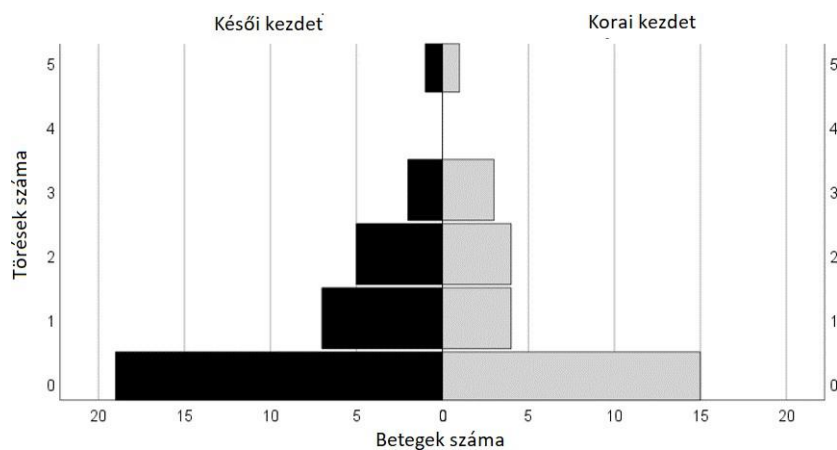
13. ábra Az esések gyakorisága a PsA és a kontroll csoportban.

A BMD, a törési rizikó, a prevalens törésekkel és az elesési rizikóval összefüggő tényezők a PsA csoporton belül

Nem találtunk szignifikáns korrelációt a csontsűrűség, a FRAX-al kiszámolt törési rizikó és a PsA betegség-specifikus jellemzői között. Az ordinális regressziós elemzés azt mutatta, hogy (az életkoron túl) az előzetesen elszenvedett törések száma szignifikáns összefüggést mutatott a fejbőr érintettségével ($p = 0,0049$; 14. ábra) és a pikkelysömör késői típusával ($p = 0,029$) (15. ábra).

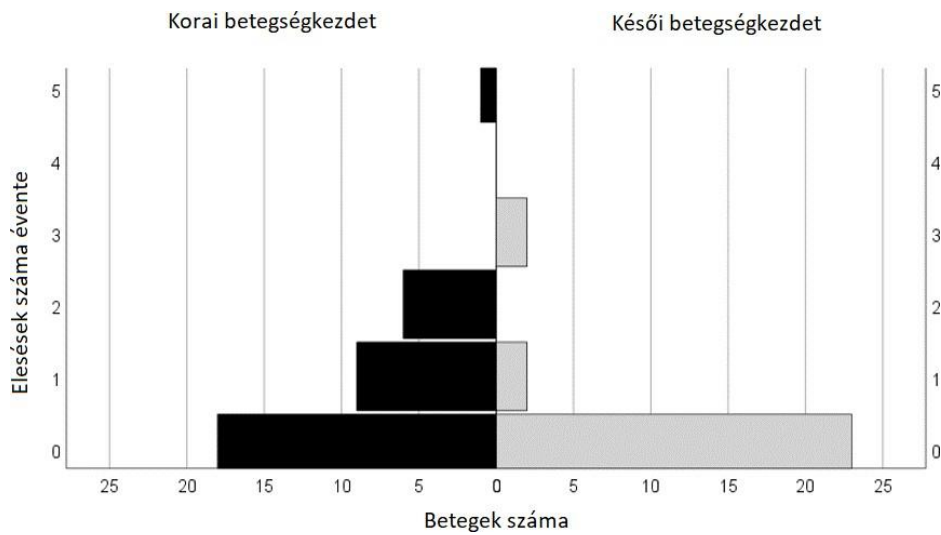


14. ábra Törések száma a PsA betegcsoportban fejbőririntettség esetén és anélkül

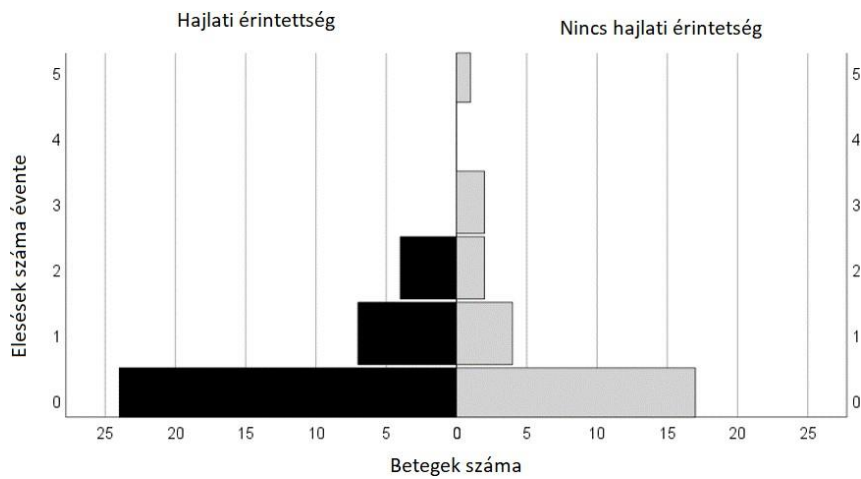


15. ábra törések száma a PsA betegcsoportban késői és korai kezdet esetén

A PsA csoportban az esések száma szignifikánsan összefüggött a pikkelysömör késői megjelenésével (ordinális regressziós elemzés, $p = 0,0073$, 16. ábra), valamint a testhajlatok pikkelysömörös érintettségével. ($p = 0,023$, 17. ábra).



16. ábra Az elszenvedett esések gyakorisága korai és késői betegségkezdet esetén.



17. ábra Az elszenvedett esések gyakorisága hajlati érintettség fennállásakor és anélkül.

4.5. Megbeszélés

A pikkelysömör és a csontvesztés közötti kapcsolatot számos tanulmány vizsgálta, gyakran ellentmondásos eredményekkel. A nagy esetszámú HUNT (Trøndelag Health Study) tanulmány megállapította, hogy a csak bőrtünetekkel rendelkező betegek nem rendelkeznek nagyobb kockázattal sem a fokozott csontvesztés, sem a törések szempontjából a nem pikkelysömörös populációhoz képest (123). Attia és munkatársai kimutatták, hogy a csökkent csontsűrűség gyakoribb a PsA-betegeknél, mint azoknál, akik csak psoriasisos bőrtünetekkel rendelkeznek (124). Egy 2016-ban közzétett metaanalízis, amely 21 tanulmány adatait dolgozta fel, 13 olyan tanulmányt talált, amely alátámasztotta a PsA-betegek fokozott csontvesztését (125). A betegbiztosítási adatok elemzése során, amely több mint 183 ezer psoriasisos beteget, köztük 28 ezer PsA-s beteget foglalt magába, Kathuria és munkatársai megállapították, hogy mind a pikkelysömör, mind a PsA hajlamosít az osteopeniára, az osteoporosisra és az alacsony hatású törésekre (OR 2.86–2.97, és 2.35) (126). Egy nemrégiben közzétett metaanalízisben arra a következtetésre jutottak, hogy önmagában sem a pikkelysömör, sem a PsA nem jár fokozott osteoporosis kockázattal. Ugyanakkor szignifikánsan nagyobb előfordulási arányt találtak az alacsony erőbehatásra bekövetkező törések esetében, ami alátámasztja, hogy a BMD csak egy a törési kockázatot befolyásoló tényezők közül (127).

Eredményeink összhangban vannak Kathuria és munkatársai megállapításaival és azt mutatják, hogy az osteopenia illetve az osteoporosis szignifikánsan gyakoribb a PsA-betegeknél mind a gerincen, mind a combnyakon (Fisher egzakt teszt, $p < 0.001$) (OR 12.9 és OR 37). A FRAX segítségével számított törési rizikó nem mutatott különbséget ($p > 0.1$) a major osteoporotikus törések kockázatában; azonban a csípőtörések kockázata szignifikánsan magasabb volt ($p = 0.0005$) a PsA csoportban, mint a kontroll csoportban.

Az irodalomban kevés adat áll rendelkezésre a PsA specifikus jellemzői és a csonttörések közötti korrelációról. Egy nemrégiben közzétett metaanalízis szerint a PsA-betegeknek jelentősen nagyobb esélyük van csigolyatörést szenvedni (OR 2.09) (128). Ennek megfelelően mi is szignifikánsan nagyobb esélyt találtunk a perifériás és a csigolyatörések elszenvedésére PsA-betegeink között (OR 2.26 és OR 13.33).

Tanulmányunk szintén megerősítette Paskins és munkatársai eredményeit, akik 10%-kal nagyobb törési kockázatot találtak késői megjelenésű pikkelysömörben szenvedő betegek esetében, összehasonlítva az életkor és nem szerint illesztett kontrollokhoz képest (129). A

késői megjelenésű pikkelysömör és a fejbőr érintettsége szintén növelte a törési kockázatot vizsgálatunkban ($p = 0.029$ és $p = 0.0049$).

Az éves elesésszám és a PsA közötti kapcsolatot csak egyetlen kutatócsoport vizsgálta. Nemrégiben közzétett tanulmányuk leírja, hogy a PsA-betegeknél a láb ízületi érintettsége fokozott esési kockázattal jár (130). Mi is kimutattuk, hogy szignifikánsan több esés történt késői megjelenésű pikkelysömörben és a testhajlatok psoriasisos érintettségével rendelkező betegek esetében ($p = 0.0073$ és $p = 0.023$).

Az egyik legérdekesebb megállapításunk, miszerint a fejbőr és a testhajlatok psoriasisos érintettsége fokozta a törések és az esések kockázatát, hasonlóan nehezen magyarázható, mint az, hogy miért növeli számos jellemző, mint a fejbőr laesiók, köröm dystrophia és a testhajlatok laesiói (köztük leginkább a fejbőr laesiók) a PsA kockázatát pikkelysömörben szenvedő betegek esetében (131). Néhány szerző arra a megállapításra utott, hogy súlyosabb az ujjakat és az alsó végtagokat érintő ízületi gyulladás azoknál akiknél fejbőr psoriasis figyelhető meg de eddig nincs hasonló megfigyelés hajlati érintettség esetén (132).

Vannak szórványos adatok arra nézve, hogy fokozott esési hajlam figyelhető meg rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél és ennek analógiájára ésszerű feltételezni, hogy a PsA is növelheti a fáradtságot, csökkentheti a mozgásfunkciókat, izomtömeget, mobilitást és a járás stabilitását – ezek összességében ronthatják az esések megelőzésének mechanizmusait (133). Egy PsA betegeken végzett vizsgálat adatai szerint az alsó végtagok enthesitise megváltoztathatja a láb mobilitását és a járás mintázatát, ami potenciálisan fokozhatja az elesések kockázatát (134).

A mi tudásunk szerint ez az első tanulmány, amely értékelte a PsA specifikus tulajdonságainak és a csonttörések illetve esések közötti kapcsolatot. Eredményeink alapján a PsA hajlamosít a csökkent csontsűrűsége, az esésekre és ezekkel összefüggő törésekre. Ezért fontolóra kell venni a BMD rendszeres ellenőrzését és a primer prevenció megkezdését PsA-ban szenvedő betegeknél. A késői megjelenésű pikkelysömörben szenvedő betegek kiemelten nagy kockázattal bírnak az elesések és a kis energiájú törések szempontjából - különösen akkor, ha a fejbőr és a testhajlatok valaha is érintettek voltak vagy jelenleg is azok. Ennek megfelelően PsA-ban az esések és törések megelőzése megkülönböztetett figyelmet igényel. Ez is alátámasztja a bőrgyógyász és a reumatológus közötti együttműködés fontosságát, amely a PsA betegek komplex és sikeres kezelésének alapja.

Tanulmányunk korlátai

Tanulmányunk egyik korlátja a kis mintanagyság és hogy a vizsgálat egyetlen centrum adatait tartalmazza. Ezenkívül a PsA csoportban a férfiak aránya magasabb volt, mint a kontrollokban, de a nem önmagában nem bizonyult befolyásoló tényezőnek a statisztikai elemzésben vizsgált változók tekintetében. A nemek megoszlása a PsA betegek között egyenletes, ellentétben az osteoporosis szűrésre beutaltak női dominanciájával, így nehéz kor és nem szerint illesztett kontroll csoportot létrehozni. Mindezek ellenére azt gondoljuk, hogy tanulmányunk eredményei validak és fontos új összefüggésekre hívják fel a figyelmet a PsA és az osteoporosis közötti kapcsolatot illetően.

5. ÖSSZEFOGLALÁS, AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI JELENTŐSÉGE

Munkám során az osteoporosis két, a gyakorlat szempontjából fontos aspektusát vizsgáltam. Az első ezek közül az osteoporosisos betegek terápiahűségének fokozása a reumatológiai gyakorlatban egyéb betegségek kezelésében elfogadott kezelési stratégiának, a szoros kontrollnak és a célérték alkalmazásának adaptálása révén. Az osteoporosis eredményes kezelésének gátja napjainkban már nem a hatékony gyógyszereknek a hiánya, hanem a betegek elégtelen adherenciája, mely klinikailag kisebb BMD nyereséggel, nagyobb törési és mortalitási rizikóval jár. Ennek javítására számos próbálkozás történt már, beleértve a betegeducációs és követési stratégiákat, a gyógyszerek alkalmazási intervallumainak és alkalmazási módjainak változtatását is, melyek némi javulást hoztak ugyan a parenterális szerek esetében, de a döntő többséget képviselő orális szerek esetében nem történt átütő javulás. A csontforgalmi markerek szintjének csökkenését célértékként kezelő és az ettől függővé tett terápiás döntések alkalmazását, valamint a betegek szoros monitorozását magába foglaló terápiás stratégia alkalmazása áttörést jelenthet az adherencia javításában, ezzel a terápia hatékonyságának növelésében.

A gyulladásos reumatológiai kórképekhez (elsősorban az RA-hoz) társuló osteoporosis nem volt ismeretlen a gyakorló reumatológusok körében. Az már kevésbé köztudomású, hogy a psoriasis, illetve PsA-ban szenvedők esetében is számítani kell csökkent csontdenzitásra és ezzel együtt fokozott törési rizikóra. Nem rendelkezünk ugyanakkor adatokkal arra nézve, hogy az egyik legfontosabb törési rizikófaktor, az elesés tekintetében is

kiemelt veszélyben vannak a PsA betegek. A PsA speciális manifesztációinak és a törési, valamint elesési rizikónak a kapcsolatáról egyáltalán nincs adat az irodalomban. Tudomásunk szerint ez az első olyan vizsgálat, mely összefüggést talált nemcsak a csonttömeg, hanem a törések és az elesések és a PsA között is. Ezen túlmenően szintén elsőként írtuk le, hogy PsA betegség-specifikus jellemzőinek is van jelentősége. Eredményeink mellett szólnak, hogy a késői kezdetű pikkelysömörben szenvedő betegek nagy kockázattal bírnak az elesések és az alacsony energiájú törések szempontjából - különösen akkor, ha a betegség a fejbőr és a testhajlatok érintettségével is jár. Ez a gyakorlat szempontjából azt jelenti, hogy még a PsA populáción belül is ki kell emelni egy speciális betegcsoportot, melynek korai denzitometriás szűrése, gondozásba és kezelésbe vonása különösen fontos a primer törésprevenció szempontjából.

6. SUMMARY, AND PRACTICAL SIGNIFICANCE OF THE RESULTS

In my work, I examined two aspects of osteoporosis that are important from a practical standpoint. The first of these is the enhancement of therapy adherence among osteoporotic patients in rheumatological practice by adapting treatment strategies accepted in the management of other diseases, such as tight control and the treat-to-target strategy. Today, obstacle to the effective treatment of osteoporosis is not the lack of effective medications, but the inadequate adherence of patients, which clinically results in less bone mineral density gain, higher fracture, and mortality risk. Various attempts have been made to improve this, including patient education and follow-up strategies, as well as changes in the dosing intervals and methods of drug administration. These efforts have led to some improvements in the case of parenteral agents, but no significant breakthrough has been achieved with the more commonly used oral medications. The use of a therapeutic strategy that includes treating the reduction in bone turnover markers as a target value and making therapy decisions based on the BMD levels, along with close patient monitoring, could be a breakthrough in improving adherence and, consequently, increasing the effectiveness of therapy.

Osteoporosis associated with inflammatory rheumatologic diseases (primarily RA) was not unfamiliar to practicing rheumatologists. However, it is less well known that patients with psoriasis and PsA are also at risk for decreased bone density and, consequently, an increased risk of fractures. At the same time, we did not have data on whether PsA patients are at elevated risk for falls, which is one of the most important fracture risk factors. There are no

data in the literature on the relationship between the specific manifestations of PsA and the risk of fractures and falls. To our knowledge, this is the first study to find a correlation not only between bone mass but also between fractures, falls, and PsA. Additionally, we were the first to describe the significance of PsA-specific disease characteristics. Our results suggest that patients with late-onset psoriasis are at particularly high risk for falls and low-energy fractures, especially when the scalp and body folds are involved. From a practical perspective, this means that even within the PsA population, a specific patient group needs to be highlighted, for whom early densitometric screening, management, and treatment are of particular importance for primary fracture prevention.

7. IRODALOMJEGYZÉK

1. Coughlan T., Dockery F. Osteoporosis and fracture risk in older people. *Clin. Med.* 2014;14:187–191.
2. Kanis JA, et al., SCOPE 2021: a New Scorecard for Osteoporosis in Europe, *Arch Osteoporos*, 2021, 16(1):82.
3. Johnell, O. and J.A. Kanis, An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*, 2006. 17(12): p. 1726-33.
4. Clynes MA, Harvey NC, Curtis EM, Fuggle NR, Dennison EM, Cooper C. The epidemiology of osteoporosis. *Br Med Bull.* 2020 May 15;133(1):105-117.
5. Delmas, P.D., et al., *Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study.* *J Bone Miner Res*, 2005. 20(4): p. 557-63
6. Hernlund, E., et al., Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*, 2013
7. Oden, A., et al., Burden of high fracture probability worldwide: secular increases 2010-2040. *Osteoporos Int*, 2015. 26(9): p. 2243-8.
8. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019 Jan;30(1):3-44.
9. Johnell, O. and J.A. Kanis, An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*, 2006. 17(12): p. 1726-33.
10. Gullberg, B., O. Johnell, and J.A. Kanis, World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int*, 1997. 7(5): p. 407-13
11. Melton, L.J., 3rd, et al., Secular trends in hip fracture incidence and recurrence. *Osteoporos Int*, 2009. 20(5): p. 687-94.
12. Keene, G.S., M.J. Parker, and G.A. Pryor, Mortality and morbidity after hip fractures. *BMJ*, 1993. 307(6914): p. 1248-50.
13. Leibson, C.L., et al., Mortality, disability, and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population-based study. *J Am Geriatr Soc*, 2002. 50(10): p. 1644-50.

14. Favero V, Eller-Vainicher C, Chiodini I. Secondary Osteoporosis: A Still Neglected Condition. *Int J Mol Sci.* 2023 May 10;24(10):8558.
15. Magaziner, J., et al., Predictors of functional recovery one year following hospital discharge for hip fracture: a prospective study. *J Gerontol*, 1990. 45(3): p. M101-7.
16. Gonnelli, S., et al., The assessment of vertebral fractures in elderly women with recent hip fractures: the BREAK Study. *Osteoporos Int*, 2013. 24(4): p. 1151-9.
17. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 1996;11:1010–1018.
18. Roux, C., et al., Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int*, 2007. 18(12): p. 1617-24.
19. Jalava, T., et al., Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. *J Bone Miner Res*, 2003. 18(7): p. 1254-60.
20. Puth MT, Klaschik M, Schmid M, Weckbecker K, Munster E. Prevalence and comorbidity of osteoporosis- a cross-sectional analysis on 10,660 adults aged 50 years and older in Germany. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018; 19:144.
21. Wi D, Wilson A, Satgé F, Murrell DF. Psoriasis and osteoporosis: a literature review. *Clin Exp Dermatol.* 2022 Aug;47(8):1438-1445.
22. Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol.* 2017 Mar;4(1):46-56. PMID: 28293453; PMCID: PMC5335887.
23. Feng X, McDonald JM. Disorders of bone remodeling. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:121-45.
24. Kenkre JS, Bassett J. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem.* 2018 May;55(3):308-327.
25. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem.* 2010 Aug 13;285(33):25103-8
26. Ono, T., Hayashi, M., Sasaki, F. et al. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond. *Inflamm Regen* 40, 2 (2020)
27. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys.* 2008 May 15;473(2):139-46.
28. Yong EL, Logan S. Menopausal osteoporosis: screening, prevention and treatment. *Singapore Med J.* 2021 Apr;62(4):159-166.

29. Qadir A, Liang S, Wu Z, Chen Z, Hu L, Qian A. Senile Osteoporosis: The Involvement of Differentiation and Senescence of Bone Marrow Stromal Cells. *Int J Mol Sci.* 2020 Jan 5;21(1):349
30. Godschalk M, Levy JR, Downs RW Jr. Glucocorticoids decrease vitamin D receptor number and gene expression in human osteosarcoma cells. *J Bone Miner Res.* 1992 Jan;7(1):21-7.
31. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine.* 2018 Jul;61(1):7-16.
32. Gaál J. Osteoporosis, a szűrés fontossága. *Háziorvos továbbképző szemle 2021*; 26: 560-562
33. Dontas IA, Yiannakopoulos CK. Risk factors and prevention of osteoporosis-related fractures. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007 Jul-Sep;7(3):268-72
34. Bijelic R, Milicevic S, Balaban J. Risk Factors for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Med Arch.* 2017 Feb;71(1):25-28
35. Perez MO, Pedro PPA, Lyrio AM, Grizzo FMF, Loures MAADR. Osteoporosis and fracture risk assessment: improving outcomes in postmenopausal women. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2023 Aug 4;69
36. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone.* 2004 Aug;35(2):375-82.
37. Klotzbuecher, C.M., et al., Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*, 2000. **15**(4): p. 721-39.
38. Barron RL, Oster G, Grauer A, Crittenden DB, Weycker D. Determinants of imminent fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2020 Nov;31(11):2103-2111.
39. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, Harris ST, Jan de Beur SM, Khosla S, Lane NE, Lindsay R, Nana AD, Orwoll ES, Saag K, Silverman S, Watts NB. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014 May;25(5):1439-43.

40. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV (2011) Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 22:809–81
41. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Odén A, McCloskey E, Kanis JA (2011) Spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. *Osteoporos Int* 22:839–847
42. Johansson H, Barkmann R, Boutroy S, Brown J, et al (2016) A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its dependence on FRAX. *J Bone Miner Res* 31:940–948
43. Leslie WD, Lix LM, Morin SN, Johansson H, Odén A, McCloskey EV, Kanis JA (2015) Adjusting hip fracture probability in men and women using hip axis length: the Manitoba Bone Density Database. *J Clin Densitom* 19:326–331
44. Masud T, Binkley N, Boonen S, Hannan MT, on behalf of the FRAX Position Conference members (2011) Can falls and frailty be used in FRAX? *J Clin Densitom* 14:194–204
45. Johansson H, Odén A, Lorentzon M, McCloskey E, Kanis JA, Harvey NC, Karlsson MK, Mellstrom D (2015) Is the Swedish FRAX model appropriate for immigrants to Sweden? *Osteoporos Int* 26:2617–2622
46. Leslie WD, Johansson H, McCloskey EV, Harvey NC, Kanis JA, Hans D. Comparison of Methods for Improving Fracture Risk Assessment in Diabetes: The Manitoba BMD Registry. *J Bone Miner Res.* 2018;33(11):1923-1930
47. Kanis, J., Johansson, H., Harvey, N. et al. Correspondence in response to OSIN-D-18-00831 quantifying imminent risk. *Osteoporos Int* 30, 525–526 (2019).
48. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022 Oct;33(10):2049-2102.
49. Amin U, McPartland A, O'Sullivan M, Silke C. An overview of the management of osteoporosis in the aging female population. *Womens Health (Lond).* 2023 Jan-Dec;19
50. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, Liu S, Looker AC, Wallace TC, Wang DD. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2016 Jan;27(1):367-76. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2016 Aug;27(8):2643-6.

51. Benford HL, Frith JC, Auriola S, Mönkökkönen J, Rogers MJ. Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs. *Mol Pharmacol* 1999; 56: 131-140.)
52. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al, Fracture Intervention Trial Research Group. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348:1535-1541.
53. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280:2077-2082.
54. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N et al. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 May 1;104(5):1623-1630. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Mar 8;106(3):e1494.
55. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1241-1249.
56. Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20(8):1315-1322
57. Black D, Delmas S, Eastell R, et al. for the HORIZON Pivotal Fracture Trial Group. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *NEJM* 2007; 356(18):1809-1822.
58. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. for the HORIZON Recurrent Fracture Trial Group. Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* 2007; 357(18):1799-809
59. Wein MN, Kronenberg HM. Regulation of Bone Remodeling by Parathyroid Hormone. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Aug 1;8(8):a031237.
60. Cauley JA, Norton L, Lippman ME et al (2001) Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 65(2):125–134

61. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators et al (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288(3):321–333
62. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, Kuller LH, Cochrane BB, Hunt JR, Ludlam SE, Pettinger MB, Gass M, Margolis KL, Nathan L, Ockene JK, Prentice RL, Robbins J, Stefanick ML; WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med*. 2007 Jun 21;356(25):2591-602.
63. Cianferotti L, D'Asta F, Brandi ML. A review on strontium ranelate long-term antifracture efficacy in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013 Jun;5(3):127-39.
64. Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, Roces-Varela A, Fardellone P, Roberts A, Devogelaer JP. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone*. 2009 Dec;45(6):1059-64
65. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al (2009) Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 361(8):756–765, Erratum in: *N Engl J Med* 2009;361(19):1914
66. Kendler DL, Cosman F, Stad RK, Ferrari S. Denosumab in the Treatment of Osteoporosis: 10 Years Later: A Narrative Review. *Adv Ther*. 2022 Jan;39(1):58-74.
67. Neer R. M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R. et al.: Effect of parathyroid hormone on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001.344.1434-1441.
68. Sweet MG, Sweet JM, Jeremiah MP, Galazka SS. Diagnosis and treatment of osteoporosis. *Am Fam Physician*. 2009 Feb 1;79(3):193-200.
69. Noh JY, Yang Y, Jung H. Molecular Mechanisms and Emerging Therapeutics for Osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 15;21(20):7623
70. Lim SY. Romosozumab for the treatment of osteoporosis in women: Efficacy, safety, and cardiovascular risk. *Womens Health (Lond)*. 2022 Jan Dec;
71. Brown JP, Engelke K, Keaveny TM, et al. Romosozumab improves lumbar spine bone mass and bone strength parameters relative to alendronate in postmenopausal women: results from the Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women With Osteoporosis at High Risk (ARCH) trial. *J Bone Miner Res* 2021; 36(11): 2139–2152

72. Kobayakawa T, Miyazaki A, Saito M, Suzuki T, Takahashi J, Nakamura Y. Denosumab versus romosozumab for postmenopausal osteoporosis treatment. *Sci Rep*. 2021 Jun 3;11(1):11801
73. Su Y, Wang W, Liu F, Cai Y, Li N, Li H, Li G, Ma L. Blososumab in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2022 Oct;11(10):3203-3212..
74. Goetz MP, Bagegni NA, Batist G, et al. Lasofoxifene versus fulvestrant for ER+/HER2-metastatic breast cancer with an ESR1 mutation: results from the randomized, phase II ELAINE 1 trial. *Ann Oncol*. 2023;34(12):1141-1151.
75. Čellár R, Dorko E, Rimárová K, Bereš M, Sokol D, Gharaibeh A, Folvarský M, Mitró I, Knap V. Long-term compliance of patients with osteoporosis treatment and its effect to fracture occurrence. *Cent Eur J Public Health*. 2022 Jun;30(Supplement):S22-S26..
76. Morley J, Moayyeri A, Ali L, Taylor A, Feudjo-Tepie M, Hamilton L, Bayly J. Persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Osteoporos Int*. 2020 Mar;31(3):533-545
77. Weycker D, Lamerato L, Schooley S, Macarios D, Siu Woodworth T, Yurgin N, Oster G: Adherence with bisphosphonate therapy and change in bone mineral density among women with osteoporosis or osteopenia in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2013, 24:1483-9.
78. Lekkerkerker F, Kanis JA, Alsayed N, Bouvenot G, Burlet N, Cahall D, Chines A, Delmas P, Dreiser RL, Ethgen D, Hughes N, Kaufman JM, Korte S, Kreutz G, Laslop A, Mitlak B, Rabenda V, Rizzoli R, Santora A, Schimmer R, Tsouderos Y, Viethel P, Reginster JY; Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science (GREES). Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study. *Osteoporos Int*. 2007 Oct;18(10):1311-7.
79. Eastell R, Vrijens B, Cahall DL, Ringe JD, Garnero P, Watts NB: Bone turnover markers and bone mineral density response with risedronate therapy: relationship with fracture risk and patient adherence. *J Bone Miner Res*. 2011, 26:1662-9
80. Chiu CK, Kuo MC, Yu SF, Su BY, Cheng TT. Adherence to osteoporosis regimens among men and analysis of risk factors of poor compliance: a 2-year analytical review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Sep 23;14:276.
81. Modi A, Siris ES, Tang J, Sen S: Cost and consequences of noncompliance with osteoporosis treatment among women initiating therapy. *Curr Med Res Opin*. 2015, 31:757-65.

82. Adachi J, Lynch N, Middelhoven H, Hunjan M, Cowell W. The association between compliance and persistence with bisphosphonate therapy and fracture risk: a review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007 Sep 26;8:97
83. Cadarette SM, Burden AM. Measuring and improving adherence to osteoporosis pharmacotherapy. *Curr Opin Rheumatol.* 2010 Jul;22(4):397-403.
84. Lakatos P, Takács I, Marton I, et al. Retrospective longitudinal database study of persistence and compliance with treatment of osteoporosis in Hungary. *Calcif Tissue Int* 2016; 98(3): 215-25
85. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, Kincaid W, Porter D (2004) Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 364:263–269 23.
86. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ, Blaauw AA, Bijlsma JW, Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort study group (2007) Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer assisted management in early rheumatoid arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 66:1443–1449 24.
87. Fransen J, Creemers MC, Van Riel PL (2004) Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology* 43: 1252–1255 25.
88. Goekoop YPM, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Nielen MM, Vos K, van Schaardenburg D, Speyer I, Seys PE, Breedveld FC, Allaart CF, Dijkmans BA (2010) DAS-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 69:65–69 26.
89. Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL, Meads DM, Emery P, Conaghan PG, Helliwell PS (2015) Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 386(10012):2489–2498 27.
90. Coates LC (2016) Implementing the findings of the TICOPA trial in clinical practice: challenges in implementation and how information technology can bridge the gap. *Clin Exp Rheumatol* 34:S73– S74
91. Delmas PD, Vrijens B, Eastell R, Roux C, Pols HA, Ringe JD, Grauer A, Cahall D, Watts NB (2007) Improving measurements of persistence on actonel treatment (IMPACT) investigators. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with

- risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 92(4):1296–1304 15.
92. Reginster JY, Collette J, Neuprez A, Zegels B, Deroisy R, Bruyere O (2008) Role of biochemical markers of bone turnover as prognostic indicator of successful osteoporosis therapy. *Bone* 42(5): 832–836
93. Lane NE, Saag K, O'Neill TJ, Manion M, Shah R, Klause U, Eastell R. Real-world bone turnover marker use: impact on treatment decisions and fracture. *Osteoporos Int*. 2021 May;32(5):831-840.
94. Mobasseri M, Tarverdizadeh N, Mirghafourvand M, Salehi-Pourmehr H, Ostadrahimi A, Farshbaf-Khalili A. The role of bone turnover markers in screening low bone mineral density and their relationship with fracture risk in the postmenopausal period. *J Res Med Sci*. 2023 Jun 28;28:54.
95. Ashcherkin N, Patel AA, Algeciras-Schimnich A, Doshi KB. Bone turnover markers to monitor oral bisphosphonate therapy. *Cleve Clin J Med*. 2023 Jan 3;90(1):26-31.
96. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):205-212.
97. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013.
98. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1985 Sep;13(3):450-6.
99. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(suppl_2):ii18-ii23.
100. Van Laborde S, Scher RK. Developments in the treatment of nail psoriasis, melanonychia striata, and onychomycosis. A review of the literature. *Dermatol Clin*. 2000 Jan;18(1):37-46.
101. Zachariae H, Zachariae R, Blomqvist K, et al. Quality of life and prevalence of arthritis reported by 5,795 members of the Nordic Psoriasis Associations. Data from the Nordic Quality of Life Study. undefined. 2002.
102. Gladman DD. Natural history of psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994;8(2):379-394
103. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1273-1277

104. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(2):233-239.
105. Chandran V, Schentag CT, Brockbank JE, et al. Familial aggregation of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):664-667.
106. Bowes J, Budu-Aggrey A, Huffmeier U, et al. Dense genotyping of immune-related susceptibility loci reveals new insights into the genetics of psoriatic arthritis. *Nat Commun* 2015 61. 2015;6(1):1-11.
107. Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(4):406-412.
108. Menter A. Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *Am J Manag Care.* 2016 Jun;22(8 Suppl):s216-24
109. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3(1):55-78.
110. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665-2673
111. Kocijan R, Englbrecht M, Haschka J, et al. Quantitative and Qualitative Changes of Bone in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients. *J Bone Miner Res.* 2015;30(10):1775-1783
112. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet* (London, England). 2021;397(10281):1301-1315.
113. Mori G, Cantatore FP, Brunetti G, et al. Synovial fluid fibroblasts and lymphocytes support the osteoclastogenesis in human psoriatic arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1117:159-164.
114. Osta B, Benedetti G, Miossec P. Classical and Paradoxical Effects of TNF- α on Bone Homeostasis. *Front Immunol.* 2014;5(FEB).
115. Gilbert L, He X, Farmer P, et al. Expression of the osteoblast differentiation factor RUNX2 (Cbfa1/AML3/Pebp2alpha A) is inhibited by tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem.* 2002;277(4):2695-2701.
116. Ashany D, Stein EM, Goto R, Goodman SM. The Effect of TNF Inhibition on Bone Density and Fracture Risk and of IL17 Inhibition on Radiographic Progression and Bone Density in Patients with Axial Spondyloarthritis: a Systematic Literature Review. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(5).

117. van Tok MN, van Duivenvoorde LM, Kramer I, et al. Interleukin-17A Inhibition Diminishes Inflammation and New Bone Formation in Experimental Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2019;71(4):612-625.
118. Briot K, Geusens P, Em Bultink I, Lems WF, Roux C. Inflammatory diseases and bone fragility. *Osteoporos Int*. 2017;28(12):3301-3314.
119. Chen TL, Lu JW, Huang YW, Wang JH, Su KY. Bone mineral density, osteoporosis, and fracture risk in adult patients with psoriasis or psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Med*. 2020;9(11):1-12.
120. Ogdie A, Harter L, Shin D, et al. The risk of fracture among patients with psoriatic arthritis and psoriasis: A population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):882-885.
121. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:450-6.
122. Gladman DD, Helliwell P, Mease PJ, Nash P, Ritchlin C, Taylor W. Assessment of patients with psoriatic arthritis: a review of currently available measures. *Arthritis Rheum*. 2004;50:24-35.
123. Modalsli EH, Åsvold BO, Romundstad PR, Langhammer A, Hoff M, Forsmo S, et al. Psoriasis, fracture risk and bone mineral density: the HUNT study, Norway. *Br J Dermatol*. 2017;176:1162-9
124. Attia EAS, Khafagy A, Abdel-Raheem S, Fathi S, Saad AA. Assessment of osteoporosis in psoriasis with and without arthritis: correlation with disease severity. *Int J Dermatol*. 2011;50:30-5.
125. Chandran S, Aldei A, Johnson SR, Cheung AM, Salonen D, Gladman DD. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in psoriatic arthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:174-82.
126. Kathuria P, Gordon KB, Silverberg JI. Association of psoriasis and psoriatic arthritis with osteoporosis and pathological fractures. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:1045-53.e3.
127. Chen TL, Lu JW, Huang YW, Wang JH, Su KY. Bone mineral density, osteoporosis, and fracture risk in adult patients with psoriasis or psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Med*. 2020;9:3712
128. Charoenngam N, Ponvilawan B, Thongpiya J, Yingchoncharoen P, Ungprasert P. Psoriatic arthritis and risk of vertebral fracture: a systematic review and meta-analysis. *Curr Rheumatol Rev*. 2021;18:17-71.

129. Paskins Z, Whittle R, Abdul Sultan A, Muller S, Blagojevic-Bucknall M, Helliwell T, et al. Risk of fragility fracture among patients with late-onset psoriasis: a UK population-based study. *Osteoporos Int.* 2018;29:1659–64.
130. Carter K, Walmsley S, Oliffe M, Hassett G, Turner DE. Increased falls risk in people with psoriatic arthritis-related foot problems: a novel finding. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:976–7.
131. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009;61:233–9.
132. Akaishi T, Yamasaki K, Mori Y, Takahashi T, Izumiyama T, Terui H, et al. Psoriatic arthritis with skin lesions localized to the scalp: a case report. *J Gen Fam Med.* 2020;21:264–7
133. Stanmore EK, Oldham J, Skelton DA, O'Neill T, Pilling M, Campbell AJ, et al. Risk factors for falls in adults with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Care Res.* 2013;65:1251–8
134. Woodburn J, Hyslop E, Barn R, McInnes IB, Turner DE. Achilles tendon biomechanics in psoriatic arthritis patients with ultrasound proven enthesitis. *Scand J Rheumatol.* 2013;42:299–302

8. TÁRGYSZAVAK

Tárgyszavak: osteoporosis, törési rizikó, arthritis psoriatica, esési rizikó, szoros kontroll, törés
prevenció

Keywords: osteoporosis, fracture risk, psoriatic arthritis, risk of falls, tight controll,
prevention of fractures

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném kifejezni őszinte hálámat és köszönetemet témavezetőmnek, Dr. Gaál János Tanár Úrnak, aki végigkísért doktori munkám során. A szakmai iránymutatása, türelme, és támogató hozzáállása elengedhetetlen volt a disszertációm elkészítésében. Mindig számíthattam az értékes tanácsaira, amelyek nemcsak a kutatásom minőségét emelték, hanem hozzájárultak szakmai fejlődésemhez is. Köszönöm, hogy mindig bátorított, amikor kihívásokkal szembesültem, és hogy megosztotta velem tudását és tapasztalatát.

Tisztelettel köszönöm Dr. Varga József Tanár Úrnak az adatok elemzésében nyújtott értékes segítségét.

Köszönöm doktori iskolám vezetőjének, Prof. Dr. Szegedi Andreának és az iskola minden oktatójának a nyújtott szakmai támogatást és bátorítást.

Hálás vagyok a cikkeim társszerzőinek és minden munkatársamnak az értekezés elkészítése során nyújtott segítségért.

Végül köszönöm családomnak, férjemnek és két kislányomnak, hogy végig mellettem álltak és támogattak.

10. FÜGGELÉK



Nyilvántartási szám: DEENK/482/2024.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Halasi Andrea

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Halasi, A.**, Szegedi, A., Töröcsik, D., Varga, J., Farmasi, N., Szűcs, G., Tarr, T., Gaál, J.: Psoriatic arthritis and its special features predispose not only for osteoporosis but also for fractures and falls.
J. Dermatol. 50 (5), 608-614, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.16710>
IF: 2.9
2. **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.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4674-7>
IF: 3.819

További közlemények

3. **Halasi, A.**, Gaál, J.: A parenterális antiporotikus szerek adherenciájának kérdései a szekunder prevenció tükrében.
Osteol. Közl. 32 (1-2), 20-23, 2024.
4. Farkas, R., Varga, J., **Halasi, A.**, Szűcs, G., Gaál, J.: A reumatológiai betegségek célzott terápiáinak perzisztenciáját befolyásoló tényezők vizsgálata.
Magyar Reumatol. 65, 11-20, 2024.
5. **Halasi, A.**, Gaál, J.: Az arthritis psoriatica szűrésére kifejlesztett kérdőívek gyakorlati alkalmazhatósága.
Immunol. Szle. 10 (2), 4-8, 2018.
6. **Halasi, A.**, Kincse, G., Varga, J., Gaál, J.: A szoros kontroll, mint új terápiás stratégia az osteoporosisos betegek kezelésében.
Osteol. Közl. 2017 (3-4), 1-6, 2017.





**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

7. **Halasi, A.**, Kincse, G., Varga, J., Gaál, J.: Orális biszfoszfonátok perzisztenciája - real life adatok egy debreceni centrumból.
Osteol. Közl. 2017 (3-4), 1-4, 2017.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 6,719

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
6,719**

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, 2024.09.23.

